ISSN 1726-9814

Отечественная Школа Онкологов

Ежеквартальный тематический журнал

Практическая ОНКОЛОГИЯ

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ В ОНКОЛОГИИ



25 лет журналу

Т. 25, №4, 2024

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® ТОМ 25, №4, 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

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ
С.А. Тюляндин, О.А. Кузнецова **303**

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИМПУЛЬСНО-ПЕРИОДИЧЕСКОГО РЕЖИМА ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
А.Э. Аккалаева, А.А. Аванесян, В.Б. Милосердов, А.А. Богданов, В.М. Моисеенко **322**

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ IN VIVO И ВЛИЯНИЕ ОЩЕЛАЧИВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ ГИДРОКАРБОНАТА НАТРИЯ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК СТ26
А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, Л.С. Ляпунова, В.С. Бурдаков, Н.А. Верлов, В.М. Моисеенко **327**

ФАКТОРЫ РИСКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ
А.Ю. Навматуля, А.И. Кузнецов, В.К. Журавко, Ф.Р. Альмухаметова, А.Е. Царегородцев, А.С. Лисицын, В.В. Егоренков, В.М. Моисеенко **336**

ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА – КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ
К.А. Румянцева, А.В. Семенов, М.Е. Ерошенко, Л.В. Штан, В.А. Чубенко, В.М. Моисеенко, Я.Б. Скиба, А.Ю. Полушин **344**

РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В СПбКНпЦСВМП(о) ИМ. Н.П. НАПАЛКОВА
С.Я. Максимов, А.С. Хаджимба, М.П. Смирнова, Е.А. Вышинская **356**

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 02.12.2024.
Тираж 1000 экз. Объем 13,5 п.л.

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

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® ТОМ 25, №4, 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

РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОМ НМРЛ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА
А.В. Кириллов, И.Р. Агранов, М.А. Красавина, Е.В. Артемьева, А.С. Жабина, С.А. Белухин, М.Л. Макаркина, Е.О. Елсакова, А.П. Оганесян, В.А. Хейнштейн, К.К. Лебедев, С.А. Гусейнова, Я.В. Белышева, Т.М. Шарабура, В.А. Чубенко, А.В. Мыслик, Н.В. Левченко, Н.М. Волков, В.В. Егоренков, А.А. Богданов, Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко **362**

РОЛЬ РАДИОТЕРАПИИ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОМ EGFR-МУТИРОВАННОМ НМРЛ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
М.А. Красавина, А.В. Кириллов, И.Р. Агранов, А.Г. Иевлева, Е.В. Артемьева, А.С. Жабина, С.А. Белухин, М.Л. Макаркина, Е.О. Елсакова, А.П. Оганесян, В.А. Хейнштейн, В.Ю. Халтурин, Я.В. Белышева, С.А. Гусейнова, Т.М. Шарабура, В.А. Чубенко, А.В. Мыслик, Н.В. Левченко, А.А. Богданов, Н.М. Волков, В.В. Егоренков, Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко **372**

СПАСИТЕЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ «SALVAGE SURGERY» ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО III СТАДИИ ПОСЛЕ ОКОНЧАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
И.В. Мосин, И.В. Комаров, А.Г. Павлов, С.М. Нуралиев, О.З. Братов, А.А. Боровков **381**

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ ПДКТ-АССИСТИРОВАННОЙ КРИОАБЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ
Е.Г. Шачинов, Н.А. Петров, О.В. Федун **390**

ДВЕНАДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ)
Т.В. Кобцова, Е.М. Зыков, Е.Ю. Лысенко **401**

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 02.12.2024.
Тираж 1000 экз. Объем 13,5 п.л.

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

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ
СОВЕТА ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОГО СОБРАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Участникам и организаторам
100-й научно-практической
конференции "Нерешенные вопросы
в онкологии"

Уважаемые участники конференции!

Приветствую вас на юбилейной 100-й научно-практической конференции "Нерешенные вопросы в онкологии".

Онкология – глобальная проблема, с которой борются лучшие врачи и ученые во всем мире. Сбережение народа, сохранение и укрепление здоровья граждан, улучшение качества оказания медицинской помощи, безусловно, входят в число приоритетов государственной политики Российской Федерации. Совершенствованию системы здравоохранения, в частности развитию онкологической службы, уделяется самое пристальное внимание. Для спасения жизни людей нужен постоянный обмен опытом, лучшими методиками диагностики и лечения онкологических заболеваний, результатами исследований, передовыми разработками в данной области. И такие мероприятия, как эта конференция, не просто важны, а необходимы.

В 2024 году бессменный организатор конференции – "Отечественная школа онкологов" отмечает свой 25-летний юбилей. Под ее эгидой ежеквартально проводятся содержательные конференции, объединяющие авторитетных специалистов из нашей страны и ближнего зарубежья, двигающие вперед медицинскую науку и клиническую практику. Особенно ценно, что к участию в мероприятиях приглашаются студенты медицинских вузов, ведь подготовка квалифицированных кадров – ключевое условие прогресса российского здравоохранения.

В последние годы конференции неизменно проходят на базе Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологического) имени Н.П. Напалкова, являющегося одним из ведущих профильных учреждений Северной столицы и всей страны. В его стенах трудятся настоящие профессионалы своего дела, применяются инновационные методы диагностики и лечения, тысячи пациентов получают необходимую помощь на уровне высоких международных стандартов.

Уверена, что программа конференции позволит не только обсудить актуальные вопросы, но и выработать новые концептуальные подходы и востребованные решения. Желаю плодотворного общения, дальнейших успехов и достижений.



В.И. МАТВИЕНКО

© С.А. Тюляндин, О.А. Кузнецова, 2024
УДК 616-006-085.3
ББК 55.6-52
DOI: 10.31917/2504303

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

С.А. Тюляндин, О.А. Кузнецова

UNRESOLVED ISSUES AND PERSPECTIVES OF ANTICANCER DRUG THERAPY

С.А. Тюляндин
Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственной терапии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0001-9807-2229. SPIN-code: 1347-2594.
О.А. Кузнецова
Младший научный сотрудник, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственной терапии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: 0000-0001-7753-3081. SPIN-code: 9210-5594.

S.A. Tjulandin
MD, PhD, chemotherapy department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moskva, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID: 0000-0001-9807-2229. SPIN-code: 1347-2594.
O.A. Kuznetsova
MD, chemotherapy department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation.
ORCID: 0000-0001-7753-3081. SPIN-code: 9210-5594.

Эта статья посвящена анализу ключевых проблем и перспектив развития химиотерапии и таргетной терапии в онкологии. Рассмотрены исторические аспекты развития методов лечения и их ограничения, такие как устойчивость опухолей, побочные эффекты препаратов. Также описаны потенциальные направления для повышения эффективности противоопухолевой терапии, основанные на достижениях молекулярной биологии, генетики.
Ключевые слова: *химиотерапия, таргетная терапия, моноклональные антитела, тирозинкиназные ингибиторы, конъюгированные моноклональные антитела, резистентность к противоопухолевой терапии.*

This article is dedicated to the analysis of key challenges and future prospects in the development of chemotherapy and targeted therapy in oncology. The historical aspects of treatment methods and their limitations, such as tumor resistance and drug side effects, are reviewed. Additionally, potential approaches to enhancing the effectiveness of cancer therapy, based on advances in molecular biology and genetics, are described.
Key words: *chemotherapy, targeted therapy, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors, conjugated monoclonal antibodies, resistance to anticancer therapy.*

Вступление

Не стоит рассматривать данный текст как классическую научную публикацию. Скорее, это эссе на заданную тему. При его написании объединились представители разных поколений онкологов-химиотерапевтов (или правильнее теперь нас называть онкологами, отвечающими за лекарственную терапию злокачественных опухолей), о чем свидетельствует и сам опыт работы: 45 и 5 лет. Надеемся, что это позволит избежать как возрастного пессимизма, так и свойственного молодости неоправданного оптимизма при размышлении о том, почему за многие годы существования лекарственного метода лечения, – в частности, его важнейших составляющих, химиотерапии и таргетной терапии, – мы все еще говорим о нерешенных проблемах.

Химиотерапия

Этот метод лечения злокачественных опухолей ведет свой отсчет с 1946 года, когда была опубликована первая статья по клиническому использованию алкилирующего препарата эмбихина у онкологических больных [1]. На рубеже 1970–1980 гг., когда один из авторов начал свой профессиональный путь, химиотерапия была паллиативным методом лечения метастатических больных, обладая скромным арсеналом лекарственных средств и демонстрируя еще более скромные результаты. Хотя тогда уже существовала и была опубликована теория Фишера о системном характере злокачественных опухолей, в клинической практике доминировала теория поэтапного метастазирования Холстеда [2, 3]. На тот момент при проведении химиотерапии мы считали, что опухоль представляет собой сообщество злокачественных клеток, произошедших от одной клетки-предшественницы (клональная теория), и обладающих одинаковыми генетическими, фенотипическими и функциональными свойствами. Наряду с органной принадлежностью и морфологическим строением, важнейшей характеристикой злокачественности была пролиферативная активность опухоли. Именно пролиферирующие клетки были мишенью химиотерапии, так как эффект существовавших противоопухолевых препаратов реализовывался через блокаду процесса митоза. Это достигалось за счет повреждения ДНК опухолевой клетки (алкилаты, производные нитрозомочевины и платины), нарушения процесса поддержания пространственной структуры ДНК (противоопухолевые антибиотики, производные подофиллотоксина) или блокаторы митоза (винкаалкалоиды, таксаны).

Из пионерских работ Скиппера на клеточных моделях было известно, что для полного излечения было необходимо уничтожить все опухолевые клетки, ибо даже одна из них, оставшаяся в живых, способна репопулировать опухоль и быть причиной ее прогрессии [4]. Им же было показано, что при каждом воздействии на опухоль противоопухолевого препарата происходит уничтожение лишь какой-то фракции (скажем, 90%) существующих клеток, а не все они. Из этого вытекало, что для получения максимального противоопухолевого эффекта необходимо использование максимально переносимой дозы цитостатика при проведении циклового курса лечения с минимальными интервалами между ними для исключения репопуляции опухолевых клеток. Также им было показано, что комбинируя противоопухолевые препараты, мы увеличиваем фракцию уничтожаемых опухолевых клеток (теперь она возрастает до 99%), что открыло путь к созданию и широкому применению различных комбинаций лекарственных средств.

Первый настоящий успех химиотерапевтического метода при лечении трофобластической болезни [5] и герминогенных опухолей яичка и яичника [6], а также более скромные достижения при лечении метастатического рака молочной железы [7] послужили мощным стимулом для широкого применения метода при лечении многих разновидностей солидных опухолей и создания новых противоопухолевых препаратов: таксанов (паклитаксел и доцетаксел), ингибиторов топоизомеразы I (иринотекан, топотекан), антиметаболитов (гемцитабин, пеметрексед), фторпиримидинов (капецитабин), винкаалкалоидов (винорельбин), производных платины (карбоплатин, оксалиплатин). Однако этот возросший арсенал противоопухолевых средств, чаще всего используемый в комбинациях, смог лишь незначительно увеличить продолжительность жизни диссеминированных больных наиболее частыми опухолями. Таковы немелкоклеточный рак легкого (продолжительность жизни при нем увеличилась с 7 до 10–12 мес.), тройной негативный рак молочной железы (с 12 до 18 мес.), рак яичников (с 18 до 24 мес.), рак желудка и колоректальный рак (с 6 до 10–12 мес.). Многие опухоли (рак поджелудочной железы, печени, почки, меланома, саркомы) практически не отвечали на попытки лекарственного лечения.

В 1980–1990-х гг. происходит переориентация использования химиотерапии от паллиативного назначения у диссеминированных больных к адъювантной и неоадъювантной терапии у больных операбельными опухолями. Этому способствует осознание системного характера заболевания, предложенный Фишером, из которого следовала целесообразность проведения системной терапии до или после локального лечения у больных с ранней стадией заболевания. Одновременно Саймон и Нортон на экспериментальных моделях показывают, что максимальный пролиферативный потенциал опухоли реализуется при ее росте до 2 см в диаметре с последующим всевозрастающим снижением скорости пролиферации при ее дальнейшем увеличении (кривая Гомперца) [8]. Из этого следовало, что химиотерапия может быть успешна на ранних этапах опухолевого процесса, особенно при воздействии на микрометастазы, и

малоэффективна при далеко зашедшем процессе, что и было доказано предшествующим опытом ее использования у метастатических больных. Одновременно они, как и Скиппер, показывают, что сокращение интервалов между курсами лечения и увеличение доз используемых противоопухолевых препаратов способно привести к полной элиминации опухолевых клеток. Это дает старт разработке и использованию дозоуплотненной (dose dense) адъювантной химиотерапии при раке молочной железы, ободочной кишки и высокодозной адъювантной химиотерапии при раке молочной железы.

Проведение химиотерапевтического лечения с адъювантной целью демонстрирует статистически значимое увеличение продолжительности жизни больных злокачественными опухолями за счет снижения частоты локального рецидива и отдаленного метастазирования. Еще более популярным становится использование химиотерапии на предоперационном этапе лечения у больных с операбельными опухолями. Фишер и его коллеги доказали равную противоопухолевую эффективность предоперационного и адъювантного назначения химиотерапии без отрицательного влияния на течение послеоперационного периода у больных раком молочной железы [9]. Ее использование на предоперационном этапе имеет несколько важных преимуществ. Сокращение размеров опухоли позволяет начать системную терапию на ранних этапах болезни, большему числу пациентов выполнить органосохранную операцию, определить чувствительность опухоли к проводимой химиотерапии и стратифицировать больных на достигших полной морфологической регрессии и на тех, у кого остается резидуальная опухоль. Больные с полной регрессией, как правило, не нуждаются в проведении адъювантной терапии ввиду хорошего прогноза, в то время как больные с резидуальной опухолью демонстрируют высокую частоту прогрессирования и нуждаются в проведении адъювантной химиотерапии другими препаратами, в том числе и в комбинации с иммунотерапией, гормонотерапией и таргетной терапией. Сегодня при лечении практически всех злокачественных опухолей используется или предоперационная, или адъювантная, или периоперационная системная терапия, фундаментом которой остается химиотерапия. Попытки использования высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга потерпели неудачу как при проведении адъювантной терапии, так и лечении метастатической болезни.

На переломе двух веков стало очевидным, что мы достигли предела возможностей химиотерапии как метода лечения, способного достигать излечения у части больных с ранними стадиями и редкими случаями излечения у диссеминированных пациентов. Основными нерешенными проблемами использования химиотерапии является ее низкая противоопухолевая эффективность и высокая токсичность. Следствием разочарования в возможностях классической химиотерапии стало прекращение разработки препаратов этого класса фармакологическими компаниями.

Низкая эффективность

Благодаря интенсивным экспериментальным исследованиям изменилось наше представление о канцерогенезе [10]. В процессе перехода нормальной клетки к злокачественной происходит накопление генетических мутаций и эпигенетических изменений в геноме, приводящих к нарушению регуляции клеточного цикла и апоптоза, дифференцировки, подвижности, а также целостности генома – геномной нестабильности. Последняя, вместе с постоянно идущим отбором, позволяет клетке в процессе перехода накапливать мутации, дающие ей преимущество в обеспечении эффективной пролиферации и инвазии. Следствием этого является формирование в опухоли многочисленных субклонов, отличающихся характером генетических изменений и биологическими свойствами: в частности, различной чувствительностью к химиотерапии. Химиотерапия и сама по себе является мощным фактором отбора: уничтожая чувствительные клетки, она освобождает место для пролиферации резистентных к ней клонов. Поэтому в момент окончания запланированного этапа химиотерапевтического лечения мы имеем остаточную опухоль, представленную резистентными клетками, которые обеспечивают дальнейшее прогрессирование процесса. Использование других противоопухолевых препаратов имеет минимальный шанс на успех, и каждая последующая линия химиотерапии демонстрирует снижающую клиническую эффективность (феномен множественной лекарственной устойчивости).

Основными механизмами устойчивости опухолевых клеток к химиотерапии являются снижение накопления препарата в клетке вследствие активации белков транспортеров, его инактивация внутриклеточными ферментами системы глутатиона, повышенная репарация ДНК, блокирование программы апоптоза вследствие мутации гена p53 и активации генов, контролирующих апоптоз, а также и многие другие [11]. Клетки стромы опухоли (опухолевое микроокружение, состоящее из фибробластов, макрофагов, Т-лимфоцитов) активно участвуют в жизненном обеспечении опухолевых клеток, регулируя важнейшие внутриклеточные физиологические процессы: пролиферацию, метаболизм, ангиогенез, иммунную защиту, – и тем самым способствуя их выживанию в процессе химиотерапии. Попытки использования высоких доз химиопрепаратов (высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией костного мозга) не смогли решить проблему резистентности, продемонстрировав отсутствие клинического выигрыша и высокую, порой непереносимую токсичность.

Высокая токсичность

Второй нерешенной проблемой химиотерапии является ее высокая токсичность. Химиотерапевтические препараты осуществляют свой цитотоксический эффект на клетки, находящиеся в процессе клеточного деления, в том числе и на нормальные клетки с высокой пролиферативной активностью (например, клетки костного мозга и эпителия желудочно-кишечного тракта). Большинство химиопрепаратов обладают узким терапевтическим окном, что ведет к потере противоопухолевой активности при снижении доз и увеличении интервалов между курсами лечения для профилактики потенциальной токсичности или ее развитии. Мы научились профилактировать или купировать часть острых токсических проявлений химиотерапии – таких, как нейтропения, тошнота и рвота, стоматит, диарея, токсический гепатит, алопеция, – но бессильны перед кумулятивной токсичностью в виде периферической нейропатии, миокардиопатии, вторичных опухолей. Излеченных больных волнуют снижение когнитивных способностей, потеря фертильности и снижение либидо, остеопороз, метаболические нарушения в виде ожирения и сахарного диабета, большая заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической почечной недостаточностью. Поздние осложнения химиотерапии недооценены практикующими онкологами, потому что со своими проблемами бывшие больные злокачественными опухолями обращаются уже к другим специалистам.

Перспективы химиотерапии как метода лечения

Что же ждет химиотерапию, так и не решившую важнейшие проблемы резистентности опухоли и токсичности лечения? По нашему мнению, не стоит ожидать ее скорой замены инновационными методами лечения, и для этого утверждения есть несколько причин.

Химиотерапия остается важнейшим методом лечения для большинства злокачественных опухолей как на этапе лечения локальной болезни, так и после ее перехода в метастатическую. Даже в тех нозологиях, где была продемонстрирована эффективность таргетной терапии и иммунотерапии, их комбинации с химиотерапией синергичны и демонстрируют лучшие результаты (например, осимертиниб и химиотерапия в терапии EGFR-мутированного метастатического немелкоклеточного рака легкого, пембролизумаб в комбинации с химиотерапией при неоадъювантной терапии операбельного тройного негативного рака молочной железы или при лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого) [12, 13]. Таргетная терапия эффективно уничтожает опухолевые клетки, зависимые от функционирования поражаемой мишени, в то время как химиотерапия имеет шанс уничтожить или существенно сократить резистентную к таргетной терапии популяцию. При использовании совместно с иммунотерапией химиотерапия обеспечивает гибель пролиферирующих опухолевых клеток, уменьшая опухолевую массу и обеспечивая выход в кровоток или регионарные лимфоузлы значительного количества опухолевых антигенов. Это облегчает процесс распознавания их дендритными клетками, инициации и поддержания противоопухолевого иммунного ответа наряду с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [14].

С учетом стремительного развития иммунотерапии злокачественных опухолей и активного использования комбинаций с химиотерапией стало важно определить иммуномодулирующие свойства самих цитостатиков. Химиотерапия индуцирует апоптоз опухолевых клеток, который может быть недостаточным для инициации иммунного ответа. Экспериментальными и клиническими исследованиями было показано, что антрациклины, оксалиплатин и паклитаксел частично реализуют свой противоопухолевый эффект за счет иммуногенной гибели опухолевых клеток [15]. Повреждения, возникающие в зоне опухоли под влиянием этих препаратов, вызывают воспаление с выработкой гамма-интерферона, аутофагию, инфламмасому, активацию Toll-рецепторов, цитокиновый шторм. Все это является сигналом для усиленной инфильтрации опухоли и активации CD8+ Т-лимфоцитов, ответственных за реализацию противоопухолевого иммунитета. Еще одним важным иммуномодулирующим эффектом является способность некоторых противоопухолевых препаратов ограничивать популяцию иммуносупрессивных клеток [16]. Так, лечение гемцитабином сочетается с уменьшением циркулирующих миелоидных стволовых клеток, а метрономные режимы циклофосфана уменьшают количество Treg в опухоли. Паклитаксел активирует опухоль-ассоциированные макрофаги, поляризуя их и делая способными выполнять функцию антиген-презентирующих клеток для CD8+ лимфоцитов в опухоли.

Сегодня ингибиторы контрольных точек иммунного ответа эмпирически добавляются к уже рекомендованным препаратам и их комбинациям при лечении различных нозологий. Например, схемы с включением антрациклинов обычно используют для лечения рака молочной железы, который характеризуется редкой внутриопухолевой инфильтрацией CD8+ Т-клеток, а гемцитабин является основным препаратом для лечения протоковой аденокарциномы рака поджелудочной железы, сочетающейся с избыточной инфильтрацией опухолевого микроокружения миелоидными стволовыми клетками и Treg. Вероятно, настало время всесторонней оценки клеточного состава и активности противоопухолевого иммунного ответа у каждого пациента для выбора наиболее оптимальных химиопрепаратов при комбинировании с существующей иммунотерапией.

Химиотерапия переживает возрождение на новом технологическом уровне за счет создания конъюгатов моноклональных антител и цитотоксинов (Antibody Drug Conjugate – ADC) [17]. ADC состоит из моноклонального антитела и нескольких молекул мощного цитотоксина, соединенных через химический линкер. Эта молекулярная конструкция за счет моноклонального антитела сочетает целевую специфичность и длительный период полураспада с высокой цитотоксической активностью противоопухолевых агентов, которые слишком токсичны для обычного внутривенного использования. Моноклональное антитело ответственно за связывание ADC с определенным антигеном на мембране опухолевой клетки, последующую интернализацию и высвобождение цитотоксического препарата для реализации противоопухолевого эффекта. Важнейшим компонентом ADC является линкер, который минимизирует раннее высвобождение цитотоксина в кровоток, одновременно способствуя его контролируемому высвобождению за счет разрушения ферментами клеточных лизосом. Обычно удается присоединить к моноклональному антителу через линкер от 2 до 8 молекул цитотоксина.

При лечении солидных опухолей созданы ADC, способные связываться с рецептором HER2, молекулой адгезии Nectin-4, тканевым фактором (TF), фактором свертывания крови III, опухоль-ассоциированным передатчиком кальциевых сигналов (TROP-2). Мишенями для цитотоксинов, нескольких молекул которых достаточно для необратимого повреждения опухолевой клетки, являются ингибирование полимеризации тубулина, необходимого для окончания процесса митоза, и фермент топоизомераза, ответственный за пространственное поддержание структуры молекулы ДНК (см. табл. 1).

При создании ADC преследовались две важные цели: за счет таргетной доставки цитотоксина непосредственно в опухолевую клетку повысить эффективность терапии и уменьшить ее токсичность. Первая задача была частично выполнена. Препараты трастузумаб дерукстекан и мирветуксимаб соравтанзин продемонстрировали преимущество в сравнении со стандартной анти-HER2-терапией по частоте ответов и увеличению медианы времени до прогрессирования у больных раком молочной железы [18, 19]. Другие ADC продемонстрировали свою активность у больных различными злокачественными опухолями при развитии резистентности на фоне проведения стандартной химиотерапии. Однако задача снижения токсичности была решена не в полной мере. При лечении большинством ADC наблюдаются характерные для них инфузионные реакции, цитопения – и на ее фоне инфекция, рвота и диарея. ADC с ингибиторами тубулина демонстрируют развитие периферической нейропатии. Антитела, распознающие антигены, которые специфически экспрессируются на поверхности раковых клеток и полностью отсутствуют в незлокачественных тканях, являются идеальными основами для построения ADC. Однако мишени для созданных ADC встречаются и в клетках нормальных тканей и органов, например HER2 в эпителии альвеол или миоцитах миокарда. Поэтому ADC к рецептору HER2 вызывают у некоторых больных опасные для жизни осложнения, такие как интерстициальная пневмония или сердечная недостаточность.

О значительном интересе к новому методу лечения у пациентов с различными типами злокачественных опухолей свидетельствует сам факт создания более 100 различных ADC, которые в настоящее время проходят клинические испытания [20]. Терапевтический потенциал ADC огромен, однако для его реализации потребуется преодолеть несколько ключевых проблем, таких как лекарственная устойчивость, внутриопухолевая и межопухолевая гетерогенность и риски развития токсичности, обусловленной лечением. Это всё те проблемы, которые не смогла решить классическая химиотерапия. Можно надеяться, что комбинация ADC с химиотерапией, радиотерапией,

Таблица 1.

Зарегистрированные конъюгаты моноклональных антител и цитотоксинов (ADC)

Препарат	Мишень	Механизм действия цитотоксина	Основные показания
Трастузумаб эмтанзин	HER2	Ингибитор полимеризации тубулина	Рак молочной железы
Трастузумаб дерукстекан	HER2	Ингибитор топоизомеразы	Рак молочной железы HER2+ метастатические солидные опухоли
Мирветуксимаб соравтанзин	HER2	Ингибитор полимеризации тубулина	Рак яичников
Энфортумаб ведотин	Nectin-4	Ингибитор полимеризации тубулина	Метастатический рак мочевого пузыря
Тизотумаб ведотин	Тканевой фактор (TF)	Ингибитор полимеризации тубулина	Рак шейки матки
Сацитозумаб говитекан	TROP2	Ингибитор топоизомеразы	Тройной негативный рак молочной железы

иммунотерапией и таргетной терапией позволит достигнуть лучших результатов при лечении метастатических больных. Использование ADC в качестве предоперационной и/или адъювантной терапии потенциально должно увеличить число излечиваемых пациентов. Но их назначение на более ранних этапах лечения будет возможно только в случае разработки методов профилактики и успешного купирования опасных для жизни осложнений. Для полной реализации потенциала ADC необходим поиск новых мишеней для связи с моноклональным антителом, а также биомаркеров, необходимых для определения групп пациентов, которые в наибольшей степени выигрывают от лечения конкретным ADC в конкретной клинической ситуации.

В итоге все идет к тому, что интенсивная разработка и клиническое внедрение новых комбинаций с ADC превратит классическую химиотерапию в таргетную.

Таргетная терапия

Молекулярные предпосылки прецизионного подхода

В связи с нерешенными проблемами химиотерапии, описанными ранее, потребовалась новая концепция воздействия на опухоль. Благодаря развитию молекулярной онкологии были охарактеризованы основные свойства злокачественного роста и расшифрованы механизмы их реализации. Концепция таргетной терапии опирается на уникальные свойства опухолевых клеток, которые включают подавление функции супрессоров клеточного роста, поддержку пролиферативного сигналинга, дисрегуляцию клеточного метаболизма, уход от программируемой клеточной гибели, геномную нестабильность и активное накопление спорадических мутаций, индукцию ангиогенеза, инвазию и метастазирование, развитие иммунотолерантности, отсутствие клеточного старения и наличие опухоль-стимулирующего воспаления [10, 21, 22]. В обновленных характеристиках 2022 года также выделена особая роль опухолевого окружения, эпигенетического перепрограммирования, фенотипической пластичности. Более того, появляется все больше данных о том, что взаимосвязь между нервной системой и злокачественной опухолью играет важную роль в развитии и прогрессировании опухолевого процесса на клеточном уровне [23]. В результате было выделено более 1000 генов, чья работа в злокачественных клетках нарушена вследствие генетических (мутационных) повреждений или эпигенетических воздействий. Выключение генов, ответственных за контроль процессов пролиферации и апоптоза, поддержания целостности генома (генов-супрессоров) и активация генов, способствующих злокачественности (онкогенов), приводят к дисрегуляции внутриклеточного сигналинга. Активация определенных внутриклеточных сигнальных путей ответственна за приобретение опухолевой клеткой основных свойств злокачественности (таблица 2) [24]. Активация того или иного сигнального пути делает клетку зависимой от его работы. Идея таргетного воздействия выстраивается на выключении одного из звеньев этого каскада (факторы роста, их рецепторы, белки-передатчики внутриклеточного сигнала, факторы транскрипции) с помощью сконструированного лекарства, которое

Таблица 2.

Молекулярные характеристики приобретения нормальной клеткой свойств злокачественной

Ключевое свойство опухолевой клетки	Задействованные сигнальные пути и альтерации
Подавление функции супрессоров клеточного роста	*RB1, TP53* CDKN2A, NF1, BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2
Поддержка пролиферативного сигналинга	Сигнальный путь MAPK, JAK/STAT, PIK3/AKT/mTOR
Дисрегуляция клеточного метаболизма	PI3K/Akt, mTOR, Erk1/2 MAPK, ULK1, p53, HIF1α, AMPK Мутации *IDH1, IDH2*
Уход от программируемой клеточной гибели	Потеря функции TP53, потеря функции BCL2, снижение регуляции генов *BAX, BAK* [25]
Геномная нестабильность	BRCA1, BRCA2, p53, метилирование ДНК, модификации гистонов (ремоделирование структуры хроматина)
Индукция ангиогенеза	Факторы роста: VEGF, FGF2, PDGF
Инвазия и метастазирование	потеря экспрессии E-кадгерина, гиперэкспрессия N-кадгерина [26]
Развитие иммунотолерантности	Трансмембранные протеины PD-L1, PD-L2, ингибитор TIM3 [27], STING сигнальный путь [28]
Наличие опухоль-стимулирующего воспаления	NF-kB сигнальный путь, комплекс инфламмасомы
Фенотипическая пластичность	Транскрипционные факторы, например HOXA5, SMAD4, снижение экспрессии регулятора MITF1, повышение экспрессии SOX10 [29, 30]

должно привести к блокировке пути и потере опухолевой клеткой важного для ее существования свойства злокачественности, а в конечном итоге – к гибели.

Анализ молекулярных характеристик 33 типов опухоли в проекте Cancer Genome Atlas (TCGA) позволил выявить гены, альтерации в которых характерны для опухолевого процесса: наиболее часто они были локализованы в TP53 – 80% типов опухолей (27/33), – PIK3CA (17/33) и KRAS (16/33). Установлено, что помимо точковых мутаций, значительные отличия опухолевой клетки от здоровой могут заключаться в вариантах числа копий генов, транслокациях, метилировании промоторов. Мишенями для создаваемых таргетных препаратов стали мутации, ответственные за производство белка с повышенной способностью генерировать внутриклеточный сигнал. Именно та часть белка, которая ответственна за генерацию сигнала, блокируется таргетным препаратом, прерывая его передачу. Таргетные препараты в большинстве своем существуют в виде моноклональных антител или малых химических молекул. Первым таргетным препаратом группы малых химических молекул, одобренным FDA, явился иматиниб, показавший свою клиническую эффективность в лечении хронического миелолейкоза с транслокацией BCR-ABL в 2001 г. [31]. В лечении солидных новообразований первым предикторным биомаркером стал рецептор эпидермального фактора роста EGFR/ErbB, кодируемый прото-онкогеном ERBB2. Гиперэкспрессия при ИГХ-исследовании или амплификация при флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) предсказывали ответ опухоли на препарат трастузумаб [32, 33]. Так развитие понимания возможности целенаправленного действия дало новый толчок развитию системной противоопухолевой терапии. Необходимость определения биомаркеров была продиктована стремлением к повышению показателей выживаемости пациентов. Рассматривая отдельные нозологии, можно отчетливее проследить успех прецизионного подхода. При аденокарциноме желудка до 2010 г. медиана общей выживаемости (мОВ) составляла менее 1 года, но выявление HER2-позитивного статуса и добавление к стандартной терапии препарата трастузумаб продемонстрировало мОВ 13,8 мес [34]. Одногодичное время без прогрессирования (ВБП) пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и мутациями EGFR при применении стандартной терапии на момент появления тирозинкиназных ингибиторов составляло 6,7%, а применение препарата гефитиниб позволило повысить этот показатель до 24,9%. Применение же осимертиниба – и до 70% [35, 36].

Принятие решений по поводу назначения тех или иных препаратов на основании молекулярных характеристик опухоли стало стандартом в клинической практике при распространенных, метастатических онкологических заболеваниях. Так, определение молекулярных маркеров заболевания требуется перед началом первой линии терапии при метастатическом НМРЛ (мутации *EGFR* 18–21 экзоны, либо как минимум делеции 19 экзона и L858R 21-го экзона, транслокации *ALK, ROS1*, мутация *BRAF V600E*, дополнительно: транслокации *RET*, мутации пропуска 14 экзона гена *c-MET*, гена *KRAS, ERBB2*, транслокации *NTRK*), а определение статуса *EGFR* уже и для назначения адъювантной терапии [37–39]. В колоректальном раке (КРР) в первой линии терапии необходимо знать статус *KRAS, NRAS, BRAF* в случае левосторонней локализации первичной опухоли и определение статуса MSI для назначения терапии ингибиторами контрольных точек [40, 41]. При холангиоцеллюлярном раке к моменту прогрессирования опухоли на первой линии терапии необходимо понимать статус альтераций генов *BRAF, ERBB2, FGFR, RET, IDH1* [42, 43]. Помимо определения биомаркеров по нозологиям, инновационным является опухоль-агностический подход, когда вне зависимости от нозологии первичной опухоли выявление таких биомаркеров, как MSI, МТВ>10 мут/Мб, мутация *BRAF* V600E или транслокации *NTRK, RET* позволяет назначить препараты, соответствующие альтерации [44–47].

Однако прецизионный подход не ограничивается лишь выявлением предикторов ответа на терапию. Выявление специфических альтераций конвенциональными методами или при помощи панелей NGS является вспомогательным инструментом при:

– Установке корректного диагноза или спецификации подтипа опухоли

В частности, это важно при сомнительном гистологическом заключении или низкодифференцированных опухолях. Помимо распространенных примеров (HER2-гиперэкспрессия при РМЖ, KRAS-мутации при КРР и раке поджелудочной железы), значение имеют еще и потеря экспрессии BAP1 при мезотелиоме, меланоме кожи и светлоклеточном раке почки, мутации FOXL2 при гранулезоклеточном раке яичников [53–55]. Идентификация альтераций важна в лечении пациентов с саркомами: в 85% выявление транслокации EWSR1-FLI1 свидетельствует о саркоме Юинга [56], амлификация MDM2 специфична для липосаркомы [57].

– Выявлении наследственных синдромов

Классические примеры – герминогенные BRCA-мутации при РМЖ и раке яичников, дефицит системы MMR при синдроме Линча, мутации CDH1 при перстневидноклеточном раке желудка, дольковом РМЖ. Более редкие варианты – мутации гена HOXB13 и пятикратное увеличение риска развития рака предстательной железы, 40% риск развития светлоклеточного рака почки в случае патогенных вариантов гена VHL (синдром ван Хиппель-Ландау), выявление герминальных мутаций CDKN2A в 40% семей с проявлениями кожной меланомы [58].

– Определении прогноза и решения вопроса об адъювантной терапии

Создание панелей генных сигнатур позволило выявить корреляцию экспрессии генов с риском рецидива и выживаемостью. Такие инструменты как OncotypeDX или MammaPrint широко применяются в зарубежной практике онкологов [59]. Выявление MSI при неметатстатическом КРР в ряде случаев позволяет отказаться от адъювантной ХТ после операции [60], а выявление HER2-гиперэкспрессии при РМЖ служит показанием к назначению анти-HER2-терапии в различных ее модификациях в зависимости от клинической ситуации [61, 62].

– Определении механизмов резистентности к таргетной терапии

Например, при медиане лечения анти-EGFR-тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ) первого-второго поколений при НМРЛ развивается самый частый механизм резистентности к препаратам – EGFR T790M (чувствительный к ТКИ третьего поколения, осимертинибу). Другие механизмы резистентности – MET-амплификация, HER2-амплификация. Против них также существует таргетная терапия [63].

Проблемы прецизионного подхода

По мере роста специфичности воздействия препаратов на конкретные мишени возникли и специфичные для такого воздействия проблемы. Все ограничения прецизионной медицины можно разделить на биологические, связанные с опухолевым процессом и пациентом, и технические, зависящие от организаторов оказания медицинской помощи.

Биологические ограничения эффективности таргетных препаратов включают гетерогенность опухоли, наличие резистентности к лекарственным средствам – первичной или вторичной, а также развитие дозолимитирующих побочных эффектов. С тех пор, как в 1976 г. была предложена теория клональной эволюции Nowel et al. [64] и до настоящего времени было накоплено достаточно сведений, чтобы утверждать, что развитие опухолевых клеток – это динамический процесс, который приводит к неравномерному распределению субпопуляций клеток с различными генетическими и эпигенетическими характеристиками. Гетерогенность опухоли может быть пространственной (отличия метастазов от первичной опухоли) или временно́й (приобретение свойств в процессе лечения). Хорошо изученными механизмами регуляции гетерогенности являются геномная нестабильность (случайные ошибки в системах репарации и репликации ДНК, сегрегации хромосом), эпигенетические модификации (регуляция дифференцировки без изменения последовательности ДНК), пластичность экспрессии генов (повышение или снижение экспрессии в ответ на изменения среды), влияние микроокружения [65]. Модель клональной эволюции опухолевых клеток объясняет канцерогенез как выживание и клиническое проявление пулов клеток с «подходящими» генетическими и эпигенетическими характеристиками.

Например, при секвенировании 100 образцов НМРЛ было установлено, что 30% соматических мутаций являлись клональными (т.е. имелись во всех опухолевых клетках), а 48% – субклональными. Это свидетельствует о геномной нестабильности как о динамическом процессе. Такие таргетируемые драйверные альтерации (в генах *EGFR, MET, BRAF*) являются клональными и ранними, что объясняет достаточно универсальные ответы на таргетную терапию. Однако в процессе прогрессирования заболевания при повторном заборе материала в 75% случаев выявлялись субклональные альтерации генов *PIK3CA, NF1, KRAS, TP53, NOTCH*, которые не определялись в первичном образце [66]. НМРЛ – это лишь пример разнообразия молекулярного ландшафта. При КРР 2/3 висцеральных метастазов генетически отличаются от первичной опухоли [67]. То есть лишь немногие виды рака имеют единственную генетическую мутацию, полностью ответственную за их развитие. Такая геномная пластичность и, как следствие, клеточная гетерогенность исключают абсолютный успех таргетного препарата, направленного только на одну мишень. Поэтому даже если можно было бы разработать терапию для каждой отдельной мутации, множество возможных комбинаций мутаций в пределах одной опухоли в связи с ее пространственной и временно́й гетерогенностью поистине невозможно предсказать.

Проблема резистентности к таргетной терапии характерна для всех опухолей. Например, в среднем через год терапии анти-EGFR-ТКИ в опухоли может появиться мутация резистентности к ингибиторам первого-второго поколения – *EGFR* T790M [68]. Также известно, что наличие ко-мутации в гене TP53 – неблагоприятный фактор (как прогностический, так и предиктивный) при наличии других таргетируемых альтераций при НМРЛ [69]. Проблему гетерогенности опухоли в течение времени можно проанализировать на примере назначения анти-EGFR-антител при отсутствии мутаций генов RAS при КРР [70]. Гибель субклонов, чувствительных к анти-EGFR-антителам и развитие резистентных субклонов отражаются в прогрессировании заболевания и необходимости смены таргетного агента на анти-VEGF-препарат. Однако по данным ряда работ известно, что повторное применение анти-EGFR-антител возможно, особенно в случае наличия длительного ответа на предыдущую терапию анти-EGFR и наличия «светлого» промежутка без таргетных препаратов. Биологическое обоснование эффективности повторного применения заключается в возобновлении роста RAS-немутированных клонов клеток на фоне иной терапии [71–73]. Поэтому многообещающим подходом в динамической оценке опухолей является жидкостная биопсия и оценка цоДНК, доступная в рамках исследовательских программ, но пока не вошедшая в рутинную клиническую практику

[74]. Таким образом, проблема резистентности может включать несколько механизмов, например:

- Активацию обходных сигнальных путей (например, активацию MET при резистентности к ингибиторам EGFR);
- Мутации в самой таргетной мишени, которые мешают взаимодействию с препаратом (например, мутацию T790M при резистентности к ингибиторам EGFR);
- Феномен опухолевой гетерогенности, при котором в опухоли изначально присутствуют клетки, нечувствительные к терапии, и они начинают доминировать после уничтожения чувствительных клеток.

В случае, если один таргетный препарат не способен приостановить процесс, возникает необходимость комбинации агента с другими противоопухолевыми средствами: иными таргетными препаратами, химиотерапией, лучевой терапией [75]. И к сожалению, вместо ожидаемой синергии противоопухолевых эффектов тут возникает синергия токсичности, что приводит к угрожающим жизни последствиям в рамках клинических испытаний. Например, при попытке полного блокирования VEGF(R) препаратами сорафениб и бевацизумаб (соответственно один внутри клетки, а другой – снаружи) привело к протеинурии и тромбоцитопении III степени уже на стартовой дозе комбинации, что заставило исследователей остановить набор пациентов [76]. В работе PARASOL профиль токсичности комбинации бевацизумаба и пазопаниба (16% – синдром микроангиопатической гемолитической анемии III степени) значимо превышал ее эффективность в виде частичного регресса у 22% пациентов [77].

На примере НМРЛ также можно проанализировать развитие резистентности и специфическое воздействие таргетным агентом на механизм этой резистентности. При прогрессировании на фоне тирозинкиназных ингибиторов первого-второго поколения из-за возникшей мутации EGFR T790M возможна смена лечения на препараты осимертиниб или лазертиниб, которые специфически влияют на конкретную мутацию [78, 79].

Также важно помнить о том, что некоторые мишени, изначально считавшиеся специфическими лишь для опухолевых клеток, характерны и для клеток здоровых тканей. Перекрестные реакции токсичности характерны для анти-EGFR-препаратов (экспрессия рецепторов также имеется и на клетках кожи, эпителия желудочно-кишечного тракта, слизистой оболочки рта), анти-HER2 (рецепторы HER2/neu присутствуют в сердечной мышце), ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ, иммунноопосредованные побочные эффекты) [80–83]. Кроме того, выявление драйверной мутации может быть таргетируемым в контексте одной опухоли, и нетаргетируемым – в контексте другой. Например, эффективность вемурафениба в монотерапии при BRAF V600E-мутации при меланоме и колоректальном раке: частота объективного ответа составляет 48% и 15% соответственно [84, 85]. Поэтому с целью потенцирования эффективности при КРР специалисты пришли к необходимости блокирования как BRAF, так и EGFR [86].

Очевидно, идея «волшебной таблетки», которой пестрили заголовки в прессе после успешных испытаний иматиниба, не оправдала ожиданий клинических онкологов. Воздействия на одну мишень в опухолевой ткани недостаточно: оно требует потенцирования другими доступными противоопухолевыми средствами. И поскольку открытие новых фармакологических агентов является дорогостоящим и длительным процессом, важно определить более эффективные и рентабельные методы, например, применение комбинаций. Изучаемые комбинации могут включать:

- Химиотерапию+таргетную терапию;
- Химиотерапию+иммунотерапию;
- Химиотерапию+ADC;
- Лучевую терапию+иммунотерапию (потенцирование абскопального эффекта продемонстрировано для ряда опухолей: меланомы, НМРЛ и др.) [87];
- Иммунотерапию+таргетную терапию и т.д.

Кроме того, разрабатываются средства с лигандами, направленными на несколько мишеней. Такой класс препаратов называют мультитаргетными лигандами (multi-target directed ligands, MTDL). Эти средства нацелены на несколько рецепторов/ферментов одновременно, и такая стратегия имеет потенциал для снижения необходимой дозировки отдельных препаратов и снижения риска побочных эффектов. К подгруппе относятся и биспецифические антитела (например, амивантамаб, блокирующий EGFR и cMET, занидатамаб, действующий двумя лигандами на рецептор HER2). Некоторые из них уже вошли в практику онкологов западных стран [89].

Еще одной опцией, предложенной для избегания резистентности, является прерывистое лечение. Например, в работе M. Das et al. было продемонстрировано, что периоды отмены препарата вемурафениб удвоили время ответа на лечение при меланоме [90]. Однако стратегии прерывистого лечения трудно разработать, так как устойчивость к препаратам – это сложный процесс, возникающий из-за множества различных механизмов.

Для решения проблемы резистентности помимо поиска новых комбинаций препаратов необходимо также развивать методы раннего прогнозирования резистентности. Следует отметить, что геномика – лишь один из факторов, влияющих на поведение опухоли. Генетические альтерации не всегда приводят к ожидаемым изменениям в структуре белков, а такие аспекты, как механизмы протеомики, метаболомики и взаимодействие с опухолевым микроокружением также играют важную роль, но остаются недостаточно

изученными в рамках современного прецизионного подхода в онкологии.

Технические ограничения связаны с качеством проведения преаналитического (реагентика, наборы и аппараты для молекулярно-генетического тестирования, время забора материала) и аналитического (биоинформатический анализ и интерпретация результатов) этапов поиска биомаркеров, а также с доступностью лекарственных препаратов на территории нашей страны.

Имплементация молекулярно-генетического тестирования в рутинную клиническую практику в онкологии сталкивается с рядом проблем. Так, в некоторых регионах молекулярно-генетическое тестирование может быть недоступным из-за отсутствия соответствующего оборудования и технологий в локальных лабораториях. В ряде регионов РФ пациенты вынуждены ждать отправки биоматериалов в другие учреждения, что приводит к задержкам в начале терапии (что наиболее критично для НМРЛ). Отсутствие стандартных алгоритмов интерпретации для всех типов опухолей усложняет принятие решений и повышает важность междисциплинарного взаимодействия в рамках молекулярных консилиумов. Стоимость профилирования также ощутимо влияет на его доступность [91]. И конечно, вопросы экономической целесообразности проведения тестов остаются важным фактором для принятия решений о включении молекулярной диагностики в рутинную практику.

Доступность таргетной терапии в Российской Федерации значимо отстает от мировых стандартов, что связано с рядом факторов, включая регистрацию препаратов, их стоимость, организационные особенности системы здравоохранения, а также то, что клинические испытания новых препаратов практически не ведутся. В России по состоянию на 2023 год зарегистрировано значительно меньше таргетных препаратов, чем в западных странах. Например, в США зарегистрировано более 100 таргетных препаратов, тогда как в РФ – менее 40 [92–94]. Также большинство онкологов сталкивались в своей практике с временным отсутствием препаратов, особенно дорогостоящих. Однако подобная проблема характерна не только для нашей страны: при сравнительном анализе доступности таргетных средств для лечения НМРЛ на 2022 г. 98% полной доступности было отмечено лишь в Германии, 72% – в Италии, 52% – во Франции и 35% – в Великобритании [95].

Таким образом, совершенствование систем молекулярной диагностики, разработка и регистрация новых препаратов побуждает крупные онкологические сообщества пытаться унифицировать алгоритм принятия решений в области прецизионной онкологии. Однако ключевыми аспектами остаются доступность молекулярных тестов и таргетных препаратов в стране. Клинические исследования, демонстрирующие эффективность молекулярно-направленной терапии, не являются гарантом предоставления подходящего лекарственного препарата пациенту: их регистрация и доступность в конкретной стране могут быть ограничены из-за регуляторных и экономических факторов. Это приводит к необходимости учитывать экономическую эффективность в зависимости от особенностей системы здравоохранения.

Проблемы прецизионного подхода в онкологии – от доступности диагностики и таргетных препаратов до вопросов экономической эффективности – подчеркивают необходимость дальнейшего совершенствования методов лечения. Решение этих вопросов требует как глобальной координации онкологических сообществ, так и внимания к экономическим и регуляторным аспектам на уровне каждой страны.

Заключение

Химиотерапия и таргетная терапия оправдали надежды онкологов и пациентов на успешное лечение злокачественных опухолей не в полной мере, особенно на этапе метастатической болезни. Мононаправленность того и другого метода лечения (химиотерапии – на блокировку пролиферации опухолевой клетки, таргетной терапии – на активированный в результате мутации сигнальный путь) позволяло части опухолевых клеток задействовать механизмы резистентности и избежать смертельной участи. Но нельзя и принижать их значение. Во многом благодаря химиотерапии лекарственная терапия стала полноправным методом лечения большинства злокачественных опухолей. Таргетная терапия изменила судьбу многих больных, в опухолевых клетках которых есть генетические повреждения, тем более, что многие из них малочувствительны к химиотерапии. Совместное применение химиотерапии с таргетной терапией и их комбинация с другими методами противоопухолевого лечения широко используются в клинической практике для достижения наилучших результатов. Идет поиск новых мишеней для таргетирования и создание новых поколений таргетных препаратов, способных уничтожать опухолевые клетки при развитии резистентности. Успешным примером такого подхода служат результаты лечения ингибитором ALK третьего поколения метастатического ALK-позитивного рака легкого, демонстрирующие медиану времени до прогрессирования более 5 лет [96]. Новые мишени для создания ADC трансформируют химиотерапию в таргетную, а новые биспецфические антитела позволят таргетировать одномоментно две мишени, уменьшив шансы опухолевых клеток на развитие резистентности. Внедрение в рутинную клиническую практику таргетных панелей на основе NGS, а также методов, характеризующих опухолевое микроокружение, упростит выбор наиболее эффективных для каждого пациента лекарственных препаратов. Все это сделает возможным окончательный переход от эмпирической к прецизионной терапии злокачественных опухолей.

Список литературы

1. *Goodman L.S., Wintrobe M.M., Dameshek W., Goodman M.J., Gilman A., McLennan M.T.* Landmark article Sept. 21, 1946: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders // JAMA. – 1984. – Vol. 251, № 17. – P. 2255–2261.
2. *Halsted W.S.* The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894 // Ann Surg. – 1894. – Vol. 20, № 5. – P. 497–555.
3. *Fisher B., Fisher E.R.* Transmigration of lymph nodes by tumor cells // Science. – 1966. – Vol. 152. – P. 1397–1398.
4. *Skipper H.E., Schabel F.M. Jr, Mellett L.B., Montgomery J.A., Wilkoff L.J., Lloyd H.H., Brockman R.W.* Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules // Cancer Chemother Rep. – 1970. – Vol. 54, № 6. – P. 431–450.
5. *Li M.C., Hertz R., Bergenstal D.M.* Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and purine antagonists // N Engl J Med. – 1958. – Vol. 259, № 2. – P. 66–74.
6. *Einhorn L.H., Donohue J.* Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer // Ann Intern Med. – 1977. – Vol. 87, № 3. – P. 293–298.
7. *Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P., Rossi A., Brugnatelli L., Brambilla C., De Lena M., Tancini G., Bajetta E., Musumeci R., Veronesi U.* Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer // N Engl J Med. – 1976. – Vol. 294, № 8. – P. 405–410.
8. *Norton L., Simon R.* The Norton-Simon hypothesis revisited // Cancer Treat Rep. – 1986. – Vol. 70, № 1. – P. 163–169.
9. *Fisher B., Bryant J., Wolmark N., Mamounas E., Brown A., Fisher E.R., Wickerham D.L., Begovic M., DeCillis A., Robidoux A., Margolese R.G., Cruz A.B. Jr, Hoehn J.L., Lees A.W., Dimitrov N.V., Bear H.D.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer // J Clin Oncol. – 1998. – Vol. 16, № 8. – P. 2672–2685.
10. *Hanahan D., Weinberg R.A.* The hallmarks of cancer // Cell. – 2000. – Vol. 100, № 1. – P. 57–70.
11. *Ставровская А.А., Рыбалкина Е.Ю.* Новое о молекулярных механизмах регуляции множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток // Биохимия. – 2018. – Т. 83, вып. 7. – С. 963–971.
12. *Planchard D., Jänne P.A., Cheng Y., Yang J.C., Yanagitani N., Kim S.W., Sugawara S., Yu Y., Fan Y., Geater S.L., Laktionov K., Lee C.K., Valdiviezo N., Ahmed S., Maurel J.M., Andrasina I., Goldman J., Ghiorghiu D., Rukazenkov Y., Todd A., Kobayashi K.*; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 389, № 21. – P. 1935–1948.
13. *Schmid P., Cortes J., Dent R., McArthur H., Pusztai L., Kümmel S., Denkert C., Park Y.H., Hui R., Harbeck N., Takahashi M., Im S.A., Untch M., Fasching P.A., Mouret-Reynier M.A., Foukakis T., Ferreira M., Cardoso F., Zhou X., Karantza V., Tryfonidis K., Aktan G., O'Shaughnessy J.*; KEYNOTE-522 Investigators. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer // N Engl J – 2022. – Vol. 386, № 6. – P. 556–567.
14. *Mellman I., Chen D.S., Powles T., Turley S.J.* The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype // Immunity. – 2023. – Vol. 56, № 10. – P. 2188–2205.
15. *Li J.Y., Chen Y.P., Li Y.Q., Liu N., Ma J.* Chemotherapeutic and targeted agents can modulate the tumor microenvironment and increase the efficacy of immune checkpoint blockades // Mol Cancer. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 27.
16. *Heinhuis K.M., Ros W., Kok M., Steeghs N., Beijnen J.H., Schellens J.H.M.* Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors // Ann Oncol. – 2019. – Vol. 30, № 2. – P. 219–235.
17. *Tsuchikama K., Anami Y., Ha S.Y.Y., Yamazaki C.M.* Exploring the next generation of antibody-drug conjugates // Nat Rev Clin Oncol. – 2024. – Vol. 21, № 3. – P. 203–223.
18. *André F., Hee Park Y., Kim S.B., Takano T., Im S.A., Borges G., Lima J.P., Aksoy S., Gavila Gregori J., De Laurentiis M., Bianchini G., Roylance R., Miyoshi Y., Armstrong A., Sinha R., Ruiz Borrego M., Lim E., Ettl J., Yerushalmi R., Zagouri F., Duhoux F.P., Fehm T., Gambhire D., Cathcart J., Wu C., Chu C., Egorov A., Krop I.* Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // Lancet. – 2023. – Vol. 401, № 10390. – P. 1773–1785.
19. *Rugo H.S., Bardia A., Marmé F., Cortés J., Schmid P., Loirat D., Trédan O., Ciruelos E., Dalenc F., Gómez Pardo P., Jhaveri K.L., Delaney R., Valdez T., Wang H., Motwani M., Yoon O.K., Verret W., Tolaney S.M.* Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // Lancet. – 2023. – Vol. 402, № 10411. – P. 1423–1433.
20. *Zhou W., Xu Z., Liu S., Lou X., Liu P., Xie H., Zhang S., Liu X., Zhuo B., Huang H.* Landscape of clinical drug development of ADCs used for the pharmacotherapy of cancers: an overview of clinical trial registry data from 2002 to 2022 // BMC Cancer. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 898.
21. *Hanahan D., Weinberg R.A.* Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646–674.
22. *Hanahan D.* Hallmarks of Cancer: New Dimensions // Cancer Discov. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 31–46.
23. *Hanahan D., Monje M.* Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment // Cancer Cell. – 2023. – Vol. 41, № 3. – P. 573–580.

24. *Lugowska I., Misale S., Califano R., Haanen J.* Esmo handbook of targeted therapies and precision oncology // Switzerland. – 2022. – ESMO Press. ISBN: 978-88-944465-5-5.

25. *Elmore S.* Apoptosis: a review of programmed cell death // Toxicologic Pathology. – 2007. – Vol. 35, № 4. – P. 495–516.

26. *Garcia M.A.* Cell-Cell Junctions Organize Structural and Signaling Networks to Regulate Epithelial Tissue Homeostasis // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2018. – Vol. 10, № 4. – a029181.

27. *He Yayi, Xu W., Zhong W., Zhao J.* TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy // Onco Targets Ther. – 2018. – Vol. 11. – P. 7005–7009.

28. *Barber G.N.* STING: infection, inflammation and cancer // Nat Rev Immunol. – 2015. – Vol. 15, № 12. – P. 760–770.

29. *Wu J.S., Jiang J., Chen B.J., Wang K., Tang Y.L., Liang X.H.* Plasticity of cancer cell invasion: patterns and mechanisms // Transl Oncol. – 2021. – Vol. 14. – P. 100899.

30. *Yuan S., Norgard R.J., Stanger B.Z.* Cellular plasticity in cancer // Cancer Discov. – 2019. – Vol. 9. – P. 837–851.

31. *Cohen M.H., Johnson J.R., Pazdur R.* U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: conversion of imatinib mesylate (STI571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval // Clin Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 12–19.

32. *Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A., Holt J.A., Wong S.G., Keith D.E., Levin W.J., Stuart S.G., Udove J., Ullrich A.* Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer // Science. – 1989. – Vol. 244, № 4905. – P. 707–712.

33. *Gutierrez C., Schiff R.* HER2: biology, detection, and clinical implications // Arch Pathol Lab Med. – 2011. – Vol. 135, № 1. – P. 55–62.

34. *Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., Lordick F., Ohtsu A., Omuro Y., Satoh T., Aprile G., Kulikov E., Hill J., Lehle M., Rüschoff J., Kang Y.K.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [published correction appears in Lancet. 2010 Oct 16;376(9749):1302] // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9742. – P. 687–697.

35. *Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361, № 10. – P. 947–957.

36. *Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H., Dechaphunkul A., Imamura F., Nogami N., Kurata T., Okamoto I., Zhou C., Cho B.C., Cheng Y., Cho E.K., Voon P.J., Planchard D., Su W.C., Gray J.E., Lee S.M.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med. – 2018ю – Vol. 378, № 2. – P. 113–125.

37. *Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В., Моисеенко Ф.В., Проценко С.А., Реутова Е.В., Сакаева Д.Д., Смолин А.В., Строяковский Д.Л., Тер-Ованесов М.Д., Черных М.В.* Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли // 2023. – Т. 13, № 3s2. – С. 42–65.

38. *Hendriks L.E., Kerr K.M., Menis J., Mok T.S., Nestle U., Passaro A., Peters S., Planchard D., Smit E.F., Solomon B.J., Veronesi G., Reck M.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34, № 4. – P. 339–357.

39. *Tsuboi M., Herbst R.S., John T., Kato T., Majem M., Grohé C., Wang J., Goldman J. W., Lu S., Su W.C., de Marinis F., Shepherd F.A., Lee K.H., Le N.T., Dechaphunkul A., Kowalski D., Poole L., Bolanos A., Rukazenkov Y., Wu Y.L.* Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 389, № 2. – P. 137–147.

40. *Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Любченко Л.Н., Малихова О.А., Мамедли З.З., Медведева Б.М., Обухова О.А., Петров А.С., Подлужный Д.В., Проценко С.А., Рыжков А.Д., Рыков И.В., Сидоров Д.В., Трякин А.А., Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли // 2023. – Т. 13, № 3s2. – С. 425–482.

41. *Cervantes A., Adam R., Roselló S., Arnold D., Normanno N., Taïeb J., Seligmann J., De Baere T., Osterlund P., Yoshino T., Martinelli E.,* & ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34, № 1. – P. 10–32.

42. *Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Медведева Б.М., Моисеенко Ф.В., Мороз Е.А., Петкау В.В., Покатаев И.А.* Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли // 2023. – Т. 13, № 3s2. – С. 494–538.

43. *Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., Kelley R.K., Klümpen H.J., Malka D., Primrose J.N., Rimassa L., Stenzinger A., Valle J.W., Ducreux M.,* & ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34, № 2. – P. 127–140.

44. *Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.P., Geva R., Gottfried M., Penel N., Hansen A.R., Piha-Paul S.A., Doi T., Gao B., Chung H.C., Lopez-Martin J., Bang Y.J., Frommer R.S., Shah M., Ghori R., Joe A.K.* Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 1–10.

45. *Marcus L., Fashoyin-Aje L.A., Donoghue M., Yuan M., Rodriguez L., Gallagher P.S., Philip R., Ghosh S., Theoret M.R., Beaver J.A., Pazdur R., & Lemery S.J.* FDA Approval Summary: pembrolizumab for the treatment of tumor mutational burden-high solid tumors // Clin Cancer Res. – 2021. – Vol. 27, № 17. – P. 4685–9.

46. *Marcus L., Donoghue M., Aungst S., Myers C.E., Helms W.S., Shen G., Zhao H., Stephens O., Keegan P., & Pazdur R.* FDA Approval Summary: entrectinib for the treatment of NTRK gene fusion solid tumors // Clin Cancer Res. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 928–932.

47. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation // 2022. - URL: https://www.fda.gov/drugs/resources–information-approved–drugs/fda–grants–accelerated–approval–dabrafenib–combination–trametinib–unresectable–or–metastatic–solid. Accessed at 18.10.2024.

48. *Mitchell C.L., Zhang A.L., Bruno D.S., & Almeida,F.A.* NSCLC in the Era of Targeted and Immunotherapy: What Every Pulmonologist Must Know // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 13, № 6. – P. 1117.

49. *Rao A., Wiggins C., Lauer R.C.* Survival outcomes for advanced kidney cancer patients in the era of targeted therapies // Ann Transl Med. – 2018. – Vol. 6, № 9. – P. 165.

50. *Vega Cano K.S., Marmolejo Castañeda D.H., Escrivá-de-Romaní S., & Saura C.* Systemic Therapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Current and Future Trends // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 51.

51. *Varrone F., Mandrich L., Caputo E.* Melanoma Immunotherapy and Precision Medicine in the Era of Tumor Micro-Tissue Engineering: Where Are We Now and Where Are We Going? // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13, № 22. – P. 5788.

52. *Scott E.C., Baines A.C., Gong Y., Moore R., Jr Pamuk G.E., Saber H., Subedee A., Thompson M.D., Xiao W., Pazdur R., Rao V.A., Schneider J., Beaver J.A.* Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century // Nat Rev Drug Discov. – 2023. – Vol. 22, № 8. – P. 625–640.

53. *Popova T., Hebert L., Jacquemin V., Gad S., Caux-Moncoutier V., Dubois-d'Enghien C., Richaudeau B., Renaudin X., Sellers J., Nicolas A., Sastre-Garau X., Desjardins L., Gyapay G., Raynal V., Sinilnikova O.M., Andrieu N., Manié E., de Pauw A., Gesta P., Bonadona V., Stern M.H.* Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas // Am J Hum Genet. – 2013. – Vol. 92, № 6. – P. 974–980.

54. *Cheung M., Testa J.R.* BAP1, a tumor suppressor gene driving malignant mesothelioma // Transl Lung Cancer Res. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 270–278.

55. *Nolan A., Joseph N.M., Sangoi A.R., Rabban J., Zaloudek C., Garg K.* FOXL2 Mutation Status in Granulosa Theca Cell Tumors of the Ovary // Int J Gynecol Pathol. – 2017. – Vol. 36, № 6. – P. 568–574.

56. *Li M., Chen C.W.* Epigenetic and Transcriptional Signaling in Ewing Sarcoma-Disease Etiology and Therapeutic Opportunities // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 1325.

57. *Gambella A., Bertero L., Rondón-Lagos M., Verdun Di Cantogno L., Rangel N., Pitino C., Ricci A.A., Mangherini L., Castellano I., Cassoni P.* FISH Diagnostic Assessment of MDM2 Amplification in Liposarcoma: Potential Pitfalls and Troubleshooting Recommendations // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 1342.

58. *Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P., Suspitsin E.N., Yanus G.A., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Aleksakhina S.N.* Hereditary cancer syndromes // World J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 14, № 2. – P. 40–68.

59. *Koenig J.L., Toesca D.A.S., Harris J.P., Tsai C.J., Haraldsdottir S., Lin A.Y., Pollom E.L., Chang D.T.* Microsatellite Instability and Adjuvant Chemotherapy in Stage II Colon Cancer // Am J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 42, № 7. – P. 573–580.

60. *Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., Procter M., Goldhirsch A., de Azambuja E., Castro G., Jr Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Al-Sakaff N., Lauer S., McFadden E., Leyland-Jones B., Bell R., Dowsett M., Jackisch C.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial // Lancet. – 2017. – Vol. 389, № 10075. – P. 1195–1205.

61. *Conte P., Schneeweiss A., Loibl S., Mamounas E.P., von Minckwitz G., Mano M.S., Untch M., Huang C.S., Wolmark N., Rastogi P., D'Hondt V., Redondo A., Stamatovic L., Bonnefoi H., Castro-Salguero H., Fischer H.H., Wahl T., Song C., Boulet T., Trask P., ... Geyer C.E., Jr.* Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer // Cancer. – 2020. – Vol. 126, № 13. – P. 3132–3139.

62. *Piccart M., Procter M., Fumagalli D., de Azambuja E., Clark E., Ewer M.S., Restuccia E., Jerusalem G., Dent S., Reaby L., Bonnefoi H., Krop I., Liu T.W., Pieńkowski T., Toi M., Wilcken N., Andersson M., Im Y.H., Tseng L.M., Lueck H.J.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up // J Clin Oncol. – 2021. – Vol. 39, № 13. – P. 1448–1457.

63. *Chhouri H., Alexandre D., Grumolato L.* Mechanisms of Acquired Resistance and Tolerance to EGFR Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 504.

64. *Nowell P.C.* The clonal evolution of tumor cell populations // Science. – 1976. – Vol. 194. – P. 23–28.

65. *Zhu L., Jiang M., Wang H., Sun H., Zhu J., Zhao W., Fang Q., Yu J., Chen P., Wu S., Zheng Z., & He Y.* A narrative review of tumor heterogeneity and challenges to tumor drug therapy // Ann Transl Med. – 2021. – Vol. 9, № 16. – P. 1351.

66. *Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M.,* TRACERx Consortium. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376, № 22. – P. 2109–2121.

67. *Naxerova K., Reiter J.G., Brachtel E., Lennerz J.K., van de Wetering M., Rowan A., Cai T., Clevers H., Swanton C., Nowak M.A., Elledge S.J., & Jain R. K.* Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer // Science. – 2017. – Vol. 357. – P. 55–60.

68. *Fang Q., Wan X., D'Aiello A., Sun H., Gu W., Li Y., Zhou C., Xie B., Deng Q., Cheng H., Zhou S.* Temporal genomic heterogeneity guiding individualized therapy in recurrent non-small cell lung cancer // Front Oncol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1116809.

69. *Canale M., Andrikou K., Priano I., Cravero P., Pasini L., Urbini M., Delmonte A., Crinò L., Bronte G., Ulivi P.* The Role of TP53 Mutations in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: Clinical Significance and Implications for Therapy // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. 1143.

70. *Mogensen M.B., Rossing M., Østrup O., Larsen P.N., Heiberg Engel P.J., Jørgensen L.N., Hogdall E.V., Eriksen J., Ibsen P., Jess P., Grauslund M., Nielsen H.J., Nielsen F.C., Vainer B., Osterlind K.* Genomic alterations accompanying tumour evolution in colorectal cancer: tracking the differences between primary tumours and synchronous liver metastases by whole-exome sequencing // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 752.

71. *Masuishi T., Tsuji A., Kotaka M., Nakamura M., Kochi M., Takagane A., Shimada K., Denda T., Segawa Y., Tanioka H., Hara H., Sagawa T., Watanabe T., Takahashi T., Negoro Y., Manaka D., Fujita H., Suto T., Takeuchi M., Ichikawa W., Fujii M.* Phase 2 study of irinotecan plus cetuximab rechallenge as third-line treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: JACCRO CC-08 // Br J Cancer. – 2020. – Vol. 123, № 10. – P. 1490–1495.

72. *Sartore-Bianchi A., Pietrantonio F., Lonardi S., Mussolin B., Rua F., Crisafulli G., Bartolini A., Fenocchio E., Amatu A., Manca P., Bergamo F., Tosi F., Mauri G., Ambrosini M., Daniel F., Torri V., Vanzulli A., Regge D., Cappello G., Marchiò C., Bardelli A.* Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial // J Clin Oncol. – 2021. – Vol. 39, № 15_suppl. – P. 3506–3506.

73. *Rossini D., Cremolini C., Conca E., Re M.D.* Liquid biopsy to predict benefit from rechallenge with cetuximab (cet) + irinotecan (iri) in RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer patients with acquired resistance to first-line cet + iri: Final results and translational analyses of the CRICKET study by GONO // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 15_suppl. – P. 12007–12007.

74. *Parikh A.R., Leshchiner I., Elagina L., Goyal L., Levovitz C., Siravegna G., Livitz D., Rhrissorrakrai K., Martin E.E., Van Seventer E.E., Hanna M., Slowik K., Utro F., Pinto C.J., Wong A., Danysh B.P., de la Cruz F.F., Fetter I.J., Nadres B., Shahzade H.A., Corcoran R.B.* Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers // Nat Med. – 2019. – Vol. 25, № 9. – P. 1415–1421.

75. *Keefe D.M.K., Bateman E.H.* Challenges of Targeted Cancer Therapies // JNCI Monographs. – 2019. – Vol. 2019, Issue 53. – lgz008.

76. *Azad N.S., Posadas E.M., Kwitkowski V.E., Steinberg S.M., Jain L., Annunziata C.M., Minasian L., Sarosy G., Kotz H.L., Premkumar A., Cao L., McNally D., Chow C., Chen H.X., Wright J.J., Figg W.D., & Kohn E.C.* Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26, № 22. – P. 3709–3714.

77. *Négrier S., Pérol D., Bahleda R., Hollebecque A., Chatelut E., Boyle H., Cassier P., Metzger S., Blanc E., Soria J.C., Escudier B.* Phase I dose-escalation study of pazopanib combined with bevacizumab in patients with metastatic renal cell carcinoma or other advanced tumors // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 17. – P. 547.

78. *Dhillon S.* Lazertinib: First Approval // Drugs. – 2021. – Vol. 81, № 9. – P. 1107–1113.

79. *Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S., Shepherd F.A., He Y., Akamatsu H., Theelen W.S., Lee C.K., Sebastian M., Templeton A., Mann H., Marotti M., Ghiorghiu S., Papadimitrakopoulou V.A.* Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376, № 7. – P. 629–640.

80. *Lucchini E., Pilotto S., Spada E., Melisi D., Bria E., Tortora G.* Targeting the epidermal growth factor receptor in solid tumors: focus on safety // Expert Opin Drug Saf. – 2014. – Vol. 13. – P. 535–549.

81. *Sandoo A., Kitas G.D., & Carmichael A.R.* Breast cancer therapy and cardiovascular risk: focus on trastuzumab // Vasc Health Risk Manag. – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. 223–228.

82. *Luo W., Wang Z., Tian P., Li W.* Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials // J Cancer Res Clin Oncol. – 2018. – Vol. 144, № 10. – P. 1851–1859.

83. *De Velasco G., Je Y., Bossé D., Awad M.M., Ott P.A., Moreira R.B., Schutz F., Bellmunt J., Sonpavde G.P., Hodi F.S., Choueiri T.K.* Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients // Cancer Immunol Res. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 312–318.

84. *Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., Hogg D., Lorigan P., Lebbe C., Jouary T., Schadendorf D., Ribas A., O'Day S.J., Sosman J.A., Kirkwood J.M., Eggermont A.M.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364, № 26. – P. 2507–2516.

85. *Kopetz S., Desai J., Chan E., Hecht J.R., O'Dwyer P.J., Maru D., Morris V., Janku F., Dasari A., Chung W., Issa J.P., Gibbs P., James B., Powis G., Nolop K.B., Bhattacharya S., Saltz L.* Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 34. – P. 4032–4038.

86. *Shahjehan F., Kamatham S., Chandrasekharan,C., Kasi P.* M.Binimetinib, encorafenib and cetuximab (BEACON Trial) combination therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer // Drugs Today (Barc). – 2019. – Vol. 55, № 11. – P. 683–693.

87. *Nabrinsky E., Macklis J., Bitran J.* A Review of the Abscopal Effect in the Era of Immunotherapy // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 9. – Article e29620.

88. *Paul S., Konig M.F., Pardoll D.M., Bettegowda C., Papadopulos N., WrigHt K.M., Gabelli S.B., Ho M., van Elsas A., Zhou S.* Cancer therapy with antibodies // Nat Rev Cancer. – 2024. – Vol. 24, № 6. – P. 399–426.

89. *Das M., Law S.* Role of tumor microenvironment in cancer stem cell chemoresistance and recurrence // Int J Biochem Cell Biol. – 2018. – Vol. 103. – P. 115–124.

90. *Shi Z.D., Pang K., Wu Z.X., Dong Y., Hao L., Qin J.X., Wang W., Chen Z.S., Han C.H.* Tumor cell plasticity in targeted therapy-induced resistance: mechanisms and new strategies // Sig Transduct Target Ther. – 2023. – Vol. 8. – Article 113.

91. *Vanderpoel J., Stevens A.L., Emond B., Lafeuille M.H., Hilts A., Lefebvre P., & Morrison L.* Total cost of testing for genomic alterations associated with next-generation sequencing versus polymerase chain reaction testing strategies among patients with metastatic non-small cell lung cancer // J Med Econ. – 2022. – Vol. 25, № 1. – P. 457–468.

92. NIH: List of Targeted Therapy Drugs Approved for Specific Types of Cancer. – [Electronic source]. – URL: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/approved-drug-list. Д Accessed at: 24.10.2024.

93. AACR: Nearly Half of Oncology Drugs Approved Since 1998 Are Precision Therapies. – [Electronic source]. – URL: https://www.aacr.org/about-the-aacr/newsroom/news-releases/nearly-half-of-oncology-drugs-approved-since-1998-are-precision-therapies/. Accessed at: 24.10.2024.

94. АОР: Обеспечение доступности лекарственных препаратов в онкологии в 2023 году и планы на 2024 год. – [Electronic source]. – URL: https://oncology-association.ru/posobiya. Accessed at: 24.10.2024.

95. *Calvo V., Camps C., Carcereny E., Cobo M., Dómine M., García Campelo M.R., González Larriba J.L., Guirado M., Hernando-Trancho F., Massutí B., Nadal E., Rodríguez-Abreu D., Sánchez A., Sullivan I.G., Provencio M.* Difficulties on the access to innovative targeted therapies for lung cancer in Spain // Clin Transl Oncol. – 2024. – Vol. 26, № 3. – P. 597–612.

96. *Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F., Felip E., Goto Y., Liu G., Mazieres J., Kim D.W., Mok T., Polli A., Thurm H., Calella A.M., Peltz G., Solomon B.J.,* CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer // N Engl J Med. – 2020 Nov 19. – Vol. 383, № 21. – P. 2018–2029.

References

1. *Goodman L.S., Wintrobe M.M., Dameshek W., Goodman M.J., Gilman A., McLennan M.T.* Landmark article Sept. 21, 1946: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. By Louis S. Goodman, Maxwell M. Wintrobe, William Dameshek, Morton J. Goodman, Alfred Gilman and Margaret T. McLennan. JAMA. 1984; 251(17): 2255-2261. Doi: 10.1001/jama.251.17.2255.

2. *Halsted W.S.* I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann Surg. 1894; 20(5): 497-555. Doi: 10.1097/00000658-189407000-00075.

3. *Fisher B., Fisher E.R.* Transmigration of lymph nodes by tumor cells. Science. 1966; 152(3727): 1397-1398. Doi:10.1126/science.152.3727.1397.

4. *Skipper H.E., Schabel F.M. Jr, Mellett L.B., et al.* Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules. Cancer Chemother Rep. 1970; 54(6): 431-450.

5. *Li M.C., Hertz R.* Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and purine antagonists. N Engl J Med. 1958; 259(2): 66-74. Doi:10.1056/NEJM195807102590204.

6. *Einhorn L.H., Donohue J.* Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med. 1977; 87(3): 293-298. Doi:10.7326/0003-4819-87-3-293.

7. *Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P., et al.* Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med. 1976; 294(8): 405-410. Doi:10.1056/NEJM197602192940801.

8. *Norton L., Simon R.* The Norton-Simon hypothesis revisited. Cancer Treat Rep. 1986; 70(1): 163-169.

9. *Fisher B., Bryant J., Wolmark N., et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1998; 16(8): 2672-2685. Doi:10.1200/JCO.1998.16.8.2672.

10. *Hanahan D., Weinberg R.A.* The hallmarks of cancer. Cell. 2000; 100(1): 57-70. Doi:10.1016/s0092-8674(00)81683-9.

11. [*Stavrovskaya A., Rybalkina Y.* New about molecular regulation mechanisms of cancer cells multiple drug resistance. Biochemistry. 2018: 83 (7): 963-971 (in Russ)]. Doi: 10.1134/S0320972518070011.

12. *Planchard D., Jänne P.A., Cheng Y., et al.* Osimertinib with or without Chemotherapy in *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023; 389(21): 1935-1948. Doi:10.1056/NEJMoa2306434.

13. *Schmid P., Cortes J., Dent R., et al.* Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. Published online September 15, 2024. Doi:10.1056/NEJMoa2409932.

14. *Mellman I., Chen D.S., Powles T., Turley S.J.* The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. Immunity. 2023; 56(10): 2188-2205. Doi: 10.1016/j.immuni.2023.09.011.

15. *Li J.Y., Chen Y.P., Li Y.Q., Liu N., Ma J.* Chemotherapeutic and targeted agents can modulate the tumor microenvironment and increase the efficacy of immune checkpoint blockades. Mol Cancer. 2021; 20(1): 27. Published 2021 Feb 4. Doi:10.1186/s12943-021-01317-7.

16. *Heinhuis K.M., Ros W., Kok M., Steeghs N., Beijnen J.H., Schellens J.H.M.* Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. Ann Oncol. 2019; 30(2): 219-235. Doi: 10.1093/annonc/mdy551.

17. *Tsuchikama K., Anami Y., Ha S.Y.Y., Yamazaki C.M.* Exploring the next generation of antibody-drug conjugates. Nat Rev Clin Oncol. 2024; 21(3): 203-223. Doi: 10.1038/s41571-023-00850-2.

18. *André F., Hee Park Y., Kim S.B., et al.* Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [published correction appears in Lancet. 2023 Dec 9; 402(10418): 2196. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)02709-5] [published correction appears in Lancet. 2024 Mar 9; 403(10430): 912. Doi: 10.1016/S0140-6736(24)00420-3]. Lancet. 2023; 401(10390): 1773-1785. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0.

19. *Rugo H.S., Bardia A., Marmé F., et al.* Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023; 402(10411): 1423-1433. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)01245-X.

20. *Zhou W., Xu Z., Liu S., et al.* Landscape of clinical drug development of ADCs used for the pharmacotherapy of cancers: an overview of clinical trial registry data from 2002 to 2022. BMC Cancer 24, 898 (2024). Doi: 10.1186/s12885-024-12652-5.

21. *Hanahan D., Weinberg R.A.* Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011; 144(5): 646-674. Doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

22. *Hanahan D.* Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. 2022;12(1): 31-46. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.

23. *Hanahan D., Monje M.* Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment. Cancer Cell. 2023; 41(3): 573-580. Doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.012.

24. *Lugowska I., Misale S., Califano R., Haanen J.* Esmo handbook of targeted therapies and precision oncology. Switzerland. 2022. – ESMO Press. ISBN: 978-88-944465-5-5.

25. *Elmore S.* Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol Pathol. 2007; 35(4): 495-516. Doi: 10.1080/01926230701320337.

26. *Garcia M.A., Nelson W.J., Chavez N.* Cell-Cell Junctions Organize Structural and Signaling Networks. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018; 10(4): a029181. Published 2018 Apr 2. Doi: 10.1101/cshperspect.a029181.

27. *He Y., Cao J., Zhao C., Li X., Zhou C., Hirsch F.R.* TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy. Onco Targets Ther. 2018; 11: 7005-7009. Published 2018 Oct 16. Doi: 10.2147/OTT.S170385.

28. *Barber G.N.* STING: infection, inflammation and cancer. Nat Rev Immunol. 2015;15(12):760-770. Doi: 10.1038/nri3921.

29. *Wu J.S., Jiang J., Chen B.J., Wang K., Tang Y.L., Liang X.H.* Plasticity of cancer cell invasion: Patterns and mechanisms. Transl Oncol. 2021; 14(1): 100899. Doi: 10.1016/j.tranon.2020.100899.

30. *Yuan S., Norgard R.J., Stanger B.Z.* Cellular Plasticity in Cancer. Cancer Discov. 2019; 9(7): 837-851. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0015.

31. *Cohen M.H., Johnson J.R., Pazdur R.* U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: conversion of imatinib mesylate (STI571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval. Clin Cancer Res. 2005; 11(1):1 2-19.

32. *Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A., et al.* Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science. 1989; 244(4905): 707-712. Doi: 10.1126/science.2470152.

33. *Gutierrez C., Schiff R.* HER2: biology, detection, and clinical implications. Arch Pathol Lab Med. 2011; 135(1): 55-62. Doi: 10.5858/2010-0454-RAR.1.

34. *Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [published correction appears in Lancet. 2010 Oct 16; 376(9749): 1302]. Lancet. 2010;376(9742):687-697. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

35. *Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 361(10): 947-957. Doi: 10.1056/NEJMoa0810699.

36. *Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., et al.* Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018; 378(2): 113-125. Doi: 10.1056/NEJMoa1713137.

37. [*Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., Gorbunova V.A., Demidova I.A., Dengina N.V., Moiseenko F.V., Protsenko S.A., Reutova E.V., Sakaeva D.D., Smolin A.V., Stroyakovsky D.L., Ter-Ovanesov M.D., Chernykh M.V.* Practical recommendations for drug treatment of non-small cell lung cancer. Practical recommendations RUSSCO, part 1. Malignant tumors. 2023; 13(3s2): 42-65 (In Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59.

38. *Hendriks L.E., Kerr K.M., Menis J., et al.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023; 34(4): 339-357. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009.

39. *Tsuboi M., Herbst R.S., John T., Kato T., Majem M., Grohe C., Wang J., Goldman J.W., Lu S., Su W.C., de Marinis F., Shepherd F.A., Lee K.H., Le N.T., Dechaphunkul A,. Kowalski D., Poole L., Bolanos A., Rukazenkov Y., Wu Y.L.,* ADAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. N Engl J Med 2023 Jun 4. Doi: 10.1056/NEJMoa2304594.

40. [*Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., Gordeev S.S., Karachun A.M., Kozlov N.A., Lyubchenko L.N., Malikhova O.A., Mamedli Z.Z., Medvedeva B.M., Obukhova O.A., Petrov A.S., Podluzhny D.V., Protsenko S.A., Ryzhkov A.D., Rykov I.V., Sidorov D.V., Tryakin A.A., Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A.* Practical recommendations for drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. RUSSCO practical recommendations, part 1. Malignant tumors. 2023. - V. 13, № 3s2. - P. 425–482 (In Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482.

41. *Cervantes A., Adam R., Roselló S., et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023; 34(1): 10-32. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.

42. [*Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., Medvedeva B.M., Moiseenko F.V., Moroz E.A., Petkau V.V., Pokataev I.A.* Practical recommendations for drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. Practical recommendations RUSSCO, part 1. Malignant tumors. 2023; 13(3s2): 494-538 (In Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538.

43. *Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., et al.* Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023; 34(2): 127-140. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.

44. *Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.P., Geva R., Gottfried M., Penel N., Hansen A.R., Piha-Paul S.A., Doi T., Gao B., Chung H.C., Lopez-Martin J., Bang Y.J., Frommer R.S., Shah M., Ghori R., Joe A.K., Pruitt S.K., Diaz L.A. Jr.* Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J. Clin. Oncol. 2020; 38: 1-10. Doi: 10.1200/JCO.19.02105.

45. *Marcus L., Fashoyin-Aje L.A., Donoghue M., et al.* FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2021; 27(17): 4685-4689. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0327.

46. *Marcus L., Donoghue M., Aungst S., et al.* FDA Approval Summary: Entrectinib for the Treatment of NTRK gene Fusion Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2021; 27(4): 928-932. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2771.

47. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation. 2022. Available at: https://www.fda.gov/drugs/resources–information–approved–drugs/fda–grants–accelerated–approval–dabrafenib–combination–trametinib–unresectable–or–metastatic–solid. Accessed at 18.10.2024.

48. *Mitchell C.L., Zhang A.L., Bruno D.S., Almeida F.A.* NSCLC in the Era of Targeted and Immunotherapy: What Every Pulmonologist Must Know. Diagnostics (Basel). 2023; 13(6): 1117. Published 2023 Mar 15. Doi: 10.3390/diagnostics13061117.

49. *Rao A., Wiggins C., Lauer R.C.* Survival outcomes for advanced kidney cancer patients in the era of targeted therapies. Ann Transl Med. 2018; 6(9): 165. Doi: 10.21037/atm.2018.04.44.

50. *Vega Cano K.S., Marmolejo Castañeda D.H., Escrivá-de-Romaní S., Saura C.* Systemic Therapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Current and Future Trends. Cancers (Basel). 2022; 15(1): 51. Published 2022 Dec 22. Doi: 10.3390/cancers15010051.

51. *Varrone F., Mandrich L., Caputo E.* Melanoma Immunotherapy and Precision Medicine in the Era of Tumor Micro-Tissue Engineering: Where Are We Now and Where Are We Going?. Cancers (Basel). 2021; 13(22): 5788. Published 2021 Nov 18. Doi: 10.3390/cancers13225788

52. *Scott E.C., Baines A.C., Gong Y., et al.* Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. Nat Rev Drug Discov. 2023; 22(8): 625-640. Doi: 10.1038/s41573-023-00723-4.

53. *Popova T., Hebert L., Jacquemin V., et al.* Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. Am J Hum Genet. 2013; 92(6): 974-980. Doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.012.

54. *Cheung M., Testa J.R.* BAP1, a tumor suppressor gene driving malignant mesothelioma. Transl Lung Cancer Res. 2017; 6(3): 270-278. Doi: 10.21037/tlcr.2017.05.03.

55. *Nolan A., Joseph N.M., Sangoi A.R., Rabban J., Zaloudek C., Garg K.* FOXL2 Mutation Status in Granulosa Theca Cell Tumors of the Ovary. Int J Gynecol Pathol. 2017; 36(6): 568-574. Doi: 10.1097/PGP.0000000000000377.

56. *Li M., Chen C.W.* Epigenetic and Transcriptional Signaling in Ewing Sarcoma-Disease Etiology and Therapeutic Opportunities. Biomedicines. 2022; 10(6): 1325. Published 2022 Jun 5. Doi: 10.3390/biomedicines10061325.

57. *Gambella A., Bertero L., Rondón-Lagos M., et al.* FISH Diagnostic Assessment of MDM2 Amplification in Liposarcoma: Potential Pitfalls and Troubleshooting Recommendations. Int J Mol Sci. 2023; 24(2): 1342. Published 2023 Jan 10. Doi: 10.3390/ijms24021342.

58. *Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P., et al.* Hereditary cancer syndromes. World J Clin Oncol. 2023; 14(2): 40-68. Doi: 10.5306/wjco.v14.i2.40.

59. *Koenig J.L., Toesca D.A.S., Harris J.P., et al.* Microsatellite Instability and Adjuvant Chemotherapy in Stage II Colon Cancer. Am J Clin Oncol. 2019; 42(7): 573-580. Doi: 10.1097/COC.0000000000000554.

60. *Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., et al.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial [published correction appears in Lancet. 2019 Mar 16; 393(10176): 1100. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32771-5]. Lancet. 2017; 389(10075): 1195-1205. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.

61. *Conte P., Schneeweiss A., Loibl S., et al.* Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. Cancer. 2020; 126(13): 3132-3139. Doi: 10.1002/cncr.32873.

62. *Piccart M., Procter M., Fumagalli D., et al.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. J Clin Oncol. 2021; 39(13): 1448-1457. Doi: 10.1200/JCO.20.01204.

63. *Chhouri H., Alexandre D., Grumolato L.* Mechanisms of Acquired Resistance and Tolerance to EGFR Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancers (Basel). 2023; 15(2): 504. Published 2023 Jan 13. Doi: 10.3390/cancers15020504.

64. *Nowell P.C.* The clonal evolution of tumor cell populations. Science. 1976; 194(4260): 23-28. Doi: 10.1126/science.959840.

65. *Zhu L., Jiang M., Wang H., et al.* A narrative review of tumor heterogeneity and challenges to tumor drug therapy. Ann Transl Med. 2021; 9(16): 1351. Doi: 10.21037/atm-21-1948.

66. *Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., et al.* Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 376(22): 2109-2121. Doi: 10.1056/NEJMoa1616288.

67. *Naxerova K., Reiter J.G., Brachtel E., et al.* Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. Science. 2017; 357(6346): 55-60. Doi: 10.1126/science.aai8515.

68. *Fang Q., Wan X., D'Aiello A., et al.* Temporal genomic heterogeneity guiding individualized therapy in recurrent non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2023; 13: 1116809. Published 2023 Jul 12. Doi: 10.3389/fonc.2023.1116809.

69. *Canale M., Andrikou K., Priano I., et al.* The Role of TP53 Mutations in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: Clinical Significance and Implications for Therapy. Cancers (Basel). 2022; 14(5): 1143. Published 2022 Feb 23. Doi: 10.3390/cancers14051143.

70. *Mogensen M.B., Rossing M., Østrup O., et al.* Genomic alterations accompanying tumour evolution in colorectal cancer: tracking the differences between primary tumours and synchronous liver metastases by whole-exome sequencing. BMC Cancer. 2018; 18(1): 752. Published 2018 Jul 20. Doi: 10.1186/s12885-018-4639-4.

71. *Masuishi T., Tsuji A., Kotaka M., et al.* Phase 2 study of irinotecan plus cetuximab rechallenge as third-line treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: JACCRO CC-08. Br J Cancer. 2020; 123(10): 1490-1495. Doi: 10.1038/s41416-020-01042-w.

72. *Sartore-Bianchi A., Pietrantonio F., Lonardi S., et al.* Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. Nat Med. 2022; 28(8): 1612-1618. Doi: 10.1038/s41591-022-01886-0.

73. *Rossini D., Cremolini C., Conca E., Re M.D.* Liquid biopsy to predict benefit from rechallenge with cetuximab (cet) + irinotecan (iri) in RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer patients with acquired resistance to first-line cet + iri: Final results and translational analyses of the CRICKET study by GONO. J Clin Oncol. 2018; 36(15_suppl): 12007-12007. Doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.12007.

74. *Parikh A.R., Leshchiner I., Elagina L., et al.* Author Correction: Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. Nat Med. 2019; 25(12): 1949. Doi: 10.1038/s41591-019-0698-6.

75. *Keefe D.M.K., Bateman E.H.* Potential Successes and Challenges of Targeted Cancer Therapies. J Natl Cancer Inst Monogr. 2019; 2019(53):l gz008. Doi: 10.1093/jncimonographs/lgz008.

76. *Azad N.S., Posadas E.M., Kwitkowski V.E., et al.* Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity [published correction appears in J Clin Oncol. 2008 Sep 10; 26(26): 4363. Figg, William D [added]]. J Clin Oncol. 2008; 26(22): 3709-3714. Doi: 10.1200/JCO.2007.10.8332.

77. *Négrier S., Pérol D., Bahleda R., et al.* Phase I dose-escalation study of pazopanib combined with bevacizumab in patients with metastatic renal cell carcinoma or other advanced tumors. BMC Cancer. 2017; 17(1): 547. Published 2017 Aug 15. Doi: 10.1186/s12885-017-3527-7.

78. *Dhillon S.* Lazertinib: First Approval. Drugs. 2021; 81(9): 1107-1113. Doi: 10.1007/s40265-021-01533-x.

79. *Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., et al.* Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 376(7): 629-640. Doi: 10.1056/NEJMoa1612674.

80. *Lucchini E., Pilotto S., Spada E., Melisi D., Bria E., Tortora G.* Targeting the epidermal growth factor receptor in solid tumors: focus on safety. Expert Opin Drug Saf. 2014; 13(5): 535-549. Doi: 10.1517/14740338.2014.904283.

81. *Sandoo A., Kitas G.D., Carmichael A.R.* Breast cancer therapy and cardiovascular risk: focus on trastuzumab. Vasc Health Risk Manag. 2015; 11: 223-228. Published 2015 Apr 7. Doi: 10.2147/VHRM.S69641.

82. *Luo W., Wang Z., Tian P., Li W.* Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cancer Res Clin Oncol. 2018; 144(10): 1851-1859. Doi: 10.1007/s00432-018-2707-4.

83. *De Velasco G., Je Y., Bossé D., et al.* Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients [published correction appears in Cancer Immunol Res. 2018 Apr; 6(4): 498-499. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0078]. Cancer Immunol Res. 2017; 5(4): 312-318. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0237.

84. *Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011; 364(26): 2507-2516. Doi: 10.1056/NEJMoa1103782.

85. *Kopetz S., Desai J., Chan E., et al.* Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(34): 4032-4038. Doi: 10.1200/JCO.2015.63.2497.

86. *Shahjehan F., Kamatham S., Chandrasekharan C., Kasi P.M.* Binimetinib, encorafenib and cetuximab (BEACON Trial) combination therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. Drugs Today (Barc). 2019; 55(11): 683-693. Doi: 10.1358/dot.2019.55.11.3035584.

87. *Nabrinsky E., Macklis J., Bitran J.* A Review of the Abscopal Effect in the Era of Immunotherapy. Cureus. 2022; 14(9): e29620. Published 2022 Sep 26. Doi: 10.7759/cureus.29620.

88. *Paul S., Konig M.F., Pardoll D.M., et al.* Cancer therapy with antibodies. Nat Rev Cancer. 2024; 24(6): 399-426. Doi: 10.1038/s41568-024-00690-x.

89. *Das M., Law S.* Role of tumor microenvironment in cancer stem cell chemoresistance and recurrence. Int J Biochem Cell Biol. 2018; 103: 115-124. Doi: 10.1016/j.biocel.2018.08.011.

90. *Shi Z.D., Pang K., Wu Z.X., et al.* Tumor cell plasticity in targeted therapy-induced resistance: mechanisms and new strategies. Signal Transduct Target Ther. 2023; 8(1): 113. Published 2023 Mar 11. Doi: 10.1038/s41392-023-01383-x.

91. *Vanderpoel J., Stevens A.L., Emond B., et al.* Total cost of testing for genomic alterations associated with next-generation sequencing versus polymerase chain reaction testing strategies among patients with metastatic non-small cell lung cancer. J Med Econ. 2022; 25(1): 457-468. Doi: 10.1080/13696998.2022.2053403.

92. NIH: List of Targeted Therapy Drugs Approved for Specific Types of Cancer. Available at: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/approved-drug-list. Accessed at: 24.10.2024.

93. AACR: Nearly Half of Oncology Drugs Approved Since 1998 Are Precision Therapies. Available at: https://www.aacr.org/about-the-aacr/newsroom/news-releases/nearly-half-of-oncology-drugs-approved-since-1998-are-precision-therapies/. Accessed at: 24.10.2024.

94. [Russian Oncology Association: Ensuring the availability of drugs for oncology in 2023 and plans for 2024 (in Russ)]. Available at: https://oncology-association.ru/posobiya. Accessed at: 24.10.2024.

95. *Calvo V., Camps C., Carcereny E., et al.* Difficulties on the access to innovative targeted therapies for lung cancer in Spain. Clin Transl Oncol. 2024; 26(3): 597-612. Doi: 10.1007/s12094-023-03303-5.

96. *Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F., et al.* First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2020; 383(21): 2018-2029. Doi: 10.1056/NEJMoa2027187.

© А.Э. Аккалаева и др., 2024
УДК [616.33/.34-006.6+616.2-006.6]:615.849.5
ББК 55.694.133-56 + 55.694.12-56
DOI: 10.31917/2504322

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИМПУЛЬСНО-ПЕРИОДИЧЕСКОГО РЕЖИМА ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

А.Э. Аккалаева, А.А. Аванесян, В.Б. Милосердов, А.А. Богданов, В.М. Моисеенко

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

THE FIRST EXPERIENCE OF USING PULSE-MODE RADIATION DURING UNTRALUMINAL PHOTODYNAMIC THERAPY OF GASTRO-INTESTINAL TRACT AND RESPIRATORY SYSTEM TUMORS

А.Э. Аккалаева
Врач отделения эндоскопии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, лит. А.
ORCID: 0000-0002-0829-1231.
А.А. Аванесян
Кандидат медицинских наук. Заведующая отделением эндоскопии.
ORCID: 0000-0001-7700-2379.
В.Б. Милосердов
Врач отделения анестезиологии.
А.А. Богданов
Кандидат физико-математических наук.
Заместитель директора по научной работе.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.
В.М. Моисеенко
Член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

A.E. Akkalaeva
Doctor of the endoscopy department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68a, Lit. A.
ORCID: 0000-0002-0829-1231.
A.A. Avanesyan
PHD, Head of endoscopy department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
ORCID: 0000-0001-7700-2379.
V.B. Miloserdov
Doctor of the anesthetic department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
A.A. Bogdanov
PhD, Deputy Director for Science, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.
V.M. Moiseyenko
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, MD, Director, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

Цель: улучшение результатов паллиативного лечения больных с неоперабельными опухолями и радикального лечения опухолей I стадии органов желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы за счет применения метода внутрипросветной фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием рассчитанных режимов импульсно-периодического облучения, обладающих более

высоким противоопухолевым эффектом по сравнению со стандартными непрерывными режимами облучения за счет снижения фотоиндуцированной гипоксии опухолевой ткани.

Материалы и методы: в исследование были включены 37 пациентов, которым была выполнена эндоскопическая фотодинамическая терапия с использованием импульсно-периодического режима. Пациенты были разделены на 2 группы: в группу I вошел 31 пациент с опухолью желудочно-кишечного тракт (ЖКТ), в группу II – 6 пациентов с опухолями дыхательной системы (ДС).

Результаты: в I группе у 20 пациентов (64,5%) наблюдался частичный регресс опухоли, у 7 (22,6%) – стабилизация опухолевого процесса, у 4 (12,9%) – полный регресс опухоли. Во II группе у 3 пациентов (50%) отмечался частичный регресс опухоли, у 1 (16,7%) – стабилизация опухолевого процесса, у 2 (33,3%) – полный регресс опухоли. В результате исследования можно отметить достаточно высокий противоопухолевый эффект эндоскопической фотодинамической терапии с использованием импульсно-периодического режима облучения.

Ключевые слова: *опухоли желудочно-кишечного тракта, опухоли дыхательной системы, эндоскопическая фотодинамическая терапия, импульсно-периодический режим облучения, синглетный кислород, противоопухолевый эффект.*

Aim: Improvement of the results of palliative care of patients with inoperable tumor and radical treatment of I stage tumor of gastro-intestinal tract and respiratory system because of using intraluminal photodynamic therapy and the usage of calculated regime of pulse-mode radiation. This radiation has higher antitumor effect compared with the standard persistent irradiation by reducing photo-induced hypoxia of the tumor tissue.

Materials and Methods: 37 patients were included into the research. They were endoscopic photodynamic therapy using pulse-periodic regime. The patients were divided into 2 groups: I group – 31 patients with gastro-intestinal tract tumor, II group – 6 patients with tumor of the respiratory system.

Results: In the I group of people 20 (64.5%) patients – partly regression of tumor was observed, 7 patients (22.6%) – the tumor process was stabilized, 4 (12.9%) patients – the complete regression of the tumor. In the I group of people 3 (50%) patients – partly regression of tumor was observed, 1 patient (16.7%) – the tumor process was stabilized, 2 (33.3%) patients – the complete regression of the tumor. In the result of the research can be noticed a high enough antitumor effect of endoscopic photodynamic therapy using pulse-periodic regime of radiation, singlet oxygen and antitumor effect.

Key words: *gastro-intestinal tract tumor, respiratory system tumor, endoscopic photodynamic therapy, pulse-periodic regime, singlet oxygen, antitumor effect.*

Введение

Фотодинамическая терапия является перспективным малоинвазивным методом лечения, имеющим высокую селективность к опухоли. ФДТ широко используется в качестве паллиативного и радикального лечения у пациентов с различными злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы [1]. ФДТ включает в себя три основных элемента: свет определенной длины волны, молекулы кислорода и фотосенсибилизатор. Фотосенсибилизатор – это молекула, которая может поглощать световую энергию и передавать ее соседним молекулам кислорода. В свою очередь, они инициируют фотодинамическую реакцию, образуя цитотоксические молекулярные виды, включая реактивный, а точнее, синглетный кислород [2].

ФДТ направлена на прямое разрушение опухолевых клеток. Одним из важнейших параметров данного процесса является доступность кислорода в ткани. Дефицит кислорода может возникнуть в результате фотохимического потребления кислорода во время фотодинамического процесса, а также из-за непосредственного воздействия ФДТ на микрососудистую систему.

В литературе сообщалось о существенно быстром снижении концентрации кислорода в фотосенсибилизированной ткани во время и после ее освещения [3, 4]. Долгосрочный противоопухолевый ответ как результат развития микрососудистых повреждений и гипоксии после ФДТ был экспериментально доказан, однако снижение кислорода, происходящее во время ФДТ, может ограничивать ее эффективность. Есть два способа решения этой проблемы. Один из них заключается в уменьшении скорости потока света для снижения скорости потребления кислорода, а другой – во фракционировании подачи света при ФДТ для обеспечения повторной оксигенации ткани [5, 6]. Во втором случае используется ипмпульсно-периодический режим облучения.

Экспериментальные исследования in vitro и in vivo, проведенные ранее нашей группой, показали, что ФДТ в импульсно-периодическом режиме облучения приводит к достоверно лучшему цитотоксическому и терапевтическому противоопухолевому эффектам по сравнению с ФДТ в непрерывном режиме облучения. Данный эффект обусловлен более эффективной генерацией синглетного кислорода [7, 8]. Таким образом, ФДТ в импульсном режиме облучения более предпочтительна для использования в клинической практике. В настоящей работе представлены пилотные результаты ее применения, полученные нами.

Материалы и методы

С августа 2019 г. по август 2024 г. эндоскопическая ФДТ с использованием импульсно-периодического

режима облучения была выполнена двум группам пациентов: в группу I входил 31 пациент с опухолью ЖКТ, в группу II – 6 пациентов с опухолью органов дыхания. Группу I составили: 19 пациентов со стенозирующей неоперабельной опухолью ЖКТ, которые жаловались на дисфагию 2–3 степени (подгруппа Iа); 5 пациентов с неоперабельной опухолью ЖКТ без признаков стеноза (подгруппа Iб); 7 пациентов с опухолью ЖКТ I стадии (подгруппа Iв). Во II группу были включены: 2 пациента со стенозирующим неоперабельным раком легкого, имевшие признаки дыхательной недостаточности 2–3 степени; 1 пациент после нерадикальной резекции опухоли легкого; 3 пациента с опухолью бронхов I степени.

При опухолях ЖКТ применялся импульсно-периодический режим облучения с использованием световода с микролинзой и световодов диффузного типа длиной 2, 3, 4 и 5 см и мощность лазера 1100 мВт/см с дозой облучения от 250 Дж/см до 390 Дж/см, длительность импульса 150 мс, интервал 450 мс. Длительность облучения одного поля варьировала от 15 мин. до 23 мин. Доза на поверхность составляла 40–60 Дж/см^2.

При опухолях ДС применялся импульсно-периодический режим облучения с использованием световода с микролинзой и световодов диффузного типа длиной 0,5, 1 и 2 см и мощность лазера 950 мВт/см с дозой облучения от 120 Дж/см до 200 Дж/см, длительность импульса 150 мс, интервал 750 мс. Длительность облучения одного поля колебалась от 12 мин. до 20 мин. Доза на поверхность составляла 40–60 Дж/см^2.

Результаты и их обсуждение

В подгруппе Iа у 15 из 19 пациентов (79%) со стенозирующей опухолью ЖКТ на вторые-третьи сутки после ФДТ с импульсно-периодическим режимом облучения отмечали купирование симптомов дисфагии и возможность питания твердой пищей. При контрольной эзофагогастродуоденоскопии наблюдали уменьшение опухоли в среднем до 50% и расширение просвета, составившего 3–9 мм. Рецидив дисфагии возник через 3–7 месяцев. У оставшихся 4 пациентов в подгруппе Iа (21%) была отмечена стабилизация процесса.

В подгруппе Iа в 2 случаях (10%) возникло осложнение в виде рубцовой стриктуры. Ниже приводится краткая схема лечения обоих пациентов.

1) У пациента с опухолью пищевода протяженностью до 5 см при повторном развитии симптомов дисфагии через 3 месяца был выполнен второй сеанс ФДТ, после которого отмечалась рубцовая стриктура пищевода сразу за дистальным краем опухоли протяженностью 3 см. Было выполнено 3 сеанса эндоскопического бужирования. Ввиду продолженного роста опухоли, сопровождавшегося рецидивом дисфагии и тяжелой переносимости ФДТ, было выполнено эндоскопическое стентирование.

2) Во втором случае смешанная (рубцовая и опухолевая) стриктура отмечалась при рецидиве опухоли в области эзофаго-энтероанастомоза; также было выполнено эндоскопическое стентирование.

При ФДТ с импульсно-периодическим режимом облучения в подгруппе Iб во всех 5 случаях (100%) эндоскопически наблюдался частичный регресс в виде пристеночной эпителизизации, а по данным рентгенологических исследований – стабилизация.

В подгруппе Iв у одного пациента с опухолью пищевода I стадии после 1 сеанса эндоскопической ФДТ в импульсно-периодическом режиме облучения в комбинации с химиолучевой терапией была достигнута стабилизация процесса. Еще у одного пациента с рецидивом опухоли желудка в постоперационном рубце на фоне 2 сеансов ФДТ наблюдался гистологически верифицированный полный регресс. Один пациент перенес 2 сеанса ФДТ превентивно после нерадикального удаления опухоли желудка I стадии в объеме эндоскопической диссекции. В подслизистом слое этого больного в течение 48 месяцев с момента операции не было диагностировано рецидива опухоли. У двух пациентов с опухолью желудка I стадии отмечался полный регресс опухоли после 1 сеанса ФДТ. В одном случае пришлось применить гастрэктомию – она была выполнена пациенту после нерадикальной резекции опухоли I стадии в комбинации с одним сеансом ФДТ ввиду низкодифференцированной аденокарциномы желудка. И у последнего пациента, входившего в эту подгруппу, была первоначально диа-

Таблица 1.

Клинические результаты применения фотодинамической терапии в импульсно-периодическом режиме облучения опухолей желудочно-кишечного тракта

Характерные особенности опухоли	Полный регресс	Частичный регресс	Стабилизация	Отсутствие рецидива (при опухолях I стадии)
Стенозирующая неоперабельная опухоль	0	15 (79%)	4 (21%)	–
Неоперабельная опухоль без признаков стеноза	0	5 (100%)	0	–
Опухоли I стадии	3 (43%)	0	3 (43%)	1 (14%)

Таблица 2.

Клинические результаты применения фотодинамической терапия в импульсно-периодическом режиме облучения опухолей дыхательной системы

Характерные особенности опухоли	Полный регресс	Частичный регресс	Стабилизация	Отсутствие рецидива (при опухолях I стадии)
Стенозирующая неоперабельная опухоль	0	1 (50%)	1 (50%)	–
Удаленная опухоль	–	–	–	1 (100%)
Опухоль I стадии	1 (33%)	2 (66,7%)	0	–

гностирована опухоль большого дуоденального соска I стадии; после сеанса ФДТ наблюдалась стабилизация опухолевого процесса.

Во II группе пациентов частичный регресс был достигнут после первого сеанса ФДТ в двух случаях. В одном из трех случаев при опухоли бронха I стадии полный регресс наступил после 3 сеансов ФДТ. Второй сеанс эндоскопической ФДТ планируется одному из пациентов, другому проводится лучевая терапия опухоли трахеи. Одному пациенту с дыхательной недостаточностью 2–3 степени был выполнен 1 сеанс эндоскопической ФДТ с импульсно-периодическим режимом облучения, после чего наблюдался клинически значимый частичный эффект: при рентгенологическом исследовании на вторые сутки после операции легкое было полностью расправлено. У одного пациента с дыхательной недостаточностью 2–3 степени также был выполнен 1 сеанс эндоскопической ФДТ с импульсно-периодическим режимом облучения, после чего существенной динамики не отмечалось. В данном случае до эндоскопической ФДТ с импульсно-периодическим режимом облучения была выполнена еще и эндоскопическая электрохирургическая реканализация главного и долевых бронхов, однако все равно отмечался продолженный рост опухоли и рецидив дыхательной недостаточности. И у последнего пациента из этой группы после нерадикальной резекции опухоли легкого провели 1 сеанс эндоскопической ФДТ с импульсно-периодическим режимом облучения на область культи бронха. Рецидив опухоли за 7 месяцев не наблюдался.

Таким образом, для улучшения результатов паллиативного лечения больных с неоперабельными опухолями и радикального лечения опухолей I стадии органов ЖКТ и ДС мы применяли в нашем исследовании метод внутрипросветной фотодинамической терапии с использованием персонально рассчитанных режимов импульсно-периодического облучения, обладающих более высоким противоопухолевым эффектом по сравнению со стандартными непрерывными режимами облучения за счет снижения фотоиндуцированной гипоксии опухолевой ткани [7, 8].

Выводы

Эндоскопическая ФДТ в импульсно-периодическом режиме облучения позволяет в короткие сроки восстановить проходимость полого органа при стенозирующем раке органов ЖКТ и органов дыхания и обеспечить улучшение качества жизни пациентов. У больных с опухолями I стадии возможен радикальный эффект и длительная ремиссия.

Список литературы

1. *Lee1 H.H., Choi1 M.-G., Hasan T.* Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique? // Korean J Intern Med. – 2017. – Vol. 32, № 1. – P. 1–10.

2. *Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K.* Photodynamic therapy for cancer // Nat Rev Cancer. – 2003. – Vol. 3, № 5. – P. 380–387.

3. *Tromberg B.J., Orenstein A., Kimel S., Barker S.J., Hyatt J., Nelson J.S., Berns M.W.* In vivo tumor oxygen tension measurements for the evaluation of the efficiency of photodynamic therapy // Photochem. Photobiol. – 1990. – Vol. 52, № 2. – P. 375–385.

4. *Pogue B.W., Braun R.D., Lanzen J.L., Erickson C., Dewhirst M.W.* Analysis of the heterogeneity of pO2 dynamics during photodynamic therapy with verteporfin // Photochem. Photobiol. – 2001. – Vol. 74, № 5. – P. 700–706.

5. *Messmann H., Mlkvy P., Buonaccorsi G., Davies C.L., MacRobert A.J., Bownet S.G.* Enhancement of photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid-induced porphyrin photosensitisation in normal rat colon by threshold and light fractionation studies // Br. J. Cancer. – 1995. – Vol. 72, №3. – P. 589–594 (1995).

6. *Pogue B.W., Hasan T.* A theoretical study of light fractionation and dose-rate effects in photodynamic therapy // Radiat. Res. – 1997. – Vol. 147, № 5. – P. 551–559.

7. *Bogdanov A.A, Klimenko, V.V, Verlov, N., Knyazev, N.A.* Pulse mode irradiation regimen of PDT results in high progression free and overall survival in mice with model tumour // Annals of Oncology. – 2019. – Vol. 21, № 30.

8. Klimenko V.V., Knyazev N.A., Moiseenko F.V., Rusanov A.A., Bogdanov A.A., Dubina M.V. Pulse mode of laser photodynamic treatment induced cell apoptosis. // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2016. – Vol. 13. – P. 101–107.

Reference

1. *Lee1 H.H., Choi1 M.-G., Hasan T.* Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique? Korean J Intern Med. 2017 Jan; 32(1): 1-10. Doi: 10.3904/kjim.2016.200.

2. *Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K.* Photodynamic therapy for cancer. Nat Rev Cancer. 2003 May; 3(5): 380-7. Doi: 10.1038/nrc1071.

3. *Tromberg B.J., Orenstein A., Kimel S., Barker S.J., Hyatt J., Nelson J.S., Berns M.W.* In vivo tumor oxygen tension measurements for the evaluation of the efficiency of photodynamic therapy. Photochem. Photobiol. 1990 Aug; 52(2): 375-85. Doi: 10.1111/j.1751-1097.1990.tb04193.x.

4. *Pogue B.W., Braun R.D., Lanzen J.L., Erickson C., Dewhirst M.W.* Analysis of the heterogeneity of pO2 dynamics during photodynamic therapy with verteporfin. Photochem. Photobiol. 2001 Nov; 74(5): 700-6. Doi: 10.1562/0031-8655(2001)074<0700:aothop>2.0.co;2.

5. *Messmann H., Mlkvy P., Buonaccorsi G., Davies C.L., MacRobert A.J., Bownet S.G.* Enhancement of photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid-induced porphyrin photosensitisation in normal rat colon by threshold and light fractionation studies. Br. J. Cancer. 1995 Sep; 72(3): 589-94. Doi: 10.1038/bjc.1995.378.

6. *Pogue B.W., Hasan T.* A theoretical study of light fractionation and dose-rate effects in photodynamic therapy. Radiat. Res. 1997 May; 147(5): 551-9. Doi: 10.2307/3579621.

7. *Bogdanov A.A, Klimenko, V.V, Verlov, N., Knyazev, N.A.* Pulse mode irradiation regimen of PDT results in high progression free and overall survival in mice with model tumour. Annals of Oncology. 2019; 21(30). Doi:10.1093/annonc/mdz238.073.

8. *Klimenko V.V., Knyazev N.A., Moiseenko F.V., Rusanov A.A., Bogdanov A.A., Dubina M.V.* Pulse mode of laser photodynamic treatment induced cell apoptosis. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2016 Mar: 13: 101-107. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.01.003.

© А.А. Богданов и др., 2024
УДК 616-006-085.28
ББК 55.-52
DOI: 10.31917/2504327

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ IN VIVO И ВЛИЯНИЕ ОЩЕЛАЧИВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ ГИДРОКАРБОНАТА НАТРИЯ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК CT26

А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, Л.С. Ляпунова, В.С. Бурдаков, Н.А. Верлов, В.М. Моисеенко

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

ANTITUMOR EFFECT IN VIVO AND THE IMPACT OF ALKALIZATION USING SODIUM BICARBONATE ON VIABILITY AND METABOLISM OF CT26 TUMOR CELLS

А.А. Богданов
Кандидат физико-математических наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит.А.
Orcid: 0000-0002-7887-4635.
Ан.А. Богданов
научный сотрудник «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
Orcid: 0000-0002-0824-6633.
Л.С. Ляпунова
Младший научный сотрудник ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
В.С. Бурдаков
Научный сотрудник ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
Н.А. Верлов
Ведущий научный сотрудник ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
В.М. Моисеенко
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
Orcid: 0000-0003-4807-7915.

A.A. Bogdanov
PhD, Deputy director for science, 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.
Orcid: 0000-0002-7887-4635.
An.A. Bogdanov
Researcher, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
Orcid: 0000-0002-0824-6633.
L.S. Lyapunova
Junior Researcher, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
V.S. Burdakov
Researcher, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
N.A. Verlov
Leading Researcher, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
V.M. Moiseyenko
Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, DSc, PhD, MD, Director, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
Orcid: 0000-0003-4807-7915.

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-00297, https://rscf.ru/project/24-15-00297/.

В данной статье рассматривается влияние ощелачивания с помощью гидрокарбоната натрия на выживаемость и рост опухолевых клеток, что имеет важное значение для терапии рака. Исследования подтверждают, что закисленное микроокружение опухоли является критическим фактором в прогрессировании рака, способствуя инвазии и метастазированию, а также подавляя иммунные реакции.

В рамках экспериментов in vivo на животных с перевитой аденокарциномой толстой кишки мыши CT26 было установлено, что парентеральное введение 4% раствора гидрокарбоната натрия приводит к системному ощелачиванию и, хоть и не увеличивает медиану выживаемости по сравнению с контрольной группой, но может приводить к торможению и даже к регрессу опухолевого процесса у некоторых животных. В то же время пероральное применение гидрокарбоната натрия не приводит к системному ощелачиванию и не оказывает такого влияния.

Исследования in vitro показали, что применение гидрокарбоната натрия приводит к снижению пролиферации клеток и увеличению цитотоксичности. Ощелачивание среды, предположительно, активирует аутофагию, а также достоверно снижает миграционный потенциал опухолевых клеток. Эти изменения в метаболизме клеток могут ослабить их адаптацию к кислой среде и улучшить эффективность стандартных методов лечения.

Полученные результаты подчеркивают потенциал ощелачивающей терапии как дополнения к традиционным методам лечения рака. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к более глубокому пониманию молекулярных и клеточных механизмов, связанных с ощелачиванием, и открытию новых направлений в разработке эффективных терапевтических стратегий для борьбы с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: *Закисленность опухоли, ощелачивающая терапия, гидрокарбонат натрия, цитотоксичность, антипролиферативный эффект, изменение метаболизма опухолевых клеток.*

In this article, the impact of alkalization using sodium bicarbonate on the survival and growth of tumor cells is examined, which is of significant importance for cancer therapy. The studies confirm that the acidic tumor microenvironment is a critical factor in cancer progression, facilitating invasion and metastasis while also suppressing immune responses.

In vivo experiments on animals with transplanted colon adenocarcinoma CT26 revealed that parenteral administration of a 4% sodium bicarbonate solution leads to systemic alkalization. Although it does not increase the median survival compared to the control group, it can results in the inhibition and even regression of tumor growth in some animals. In contrast, oral administration of sodium bicarbonate does not lead to systemic alkalization and does not exert such effects.

In vitro studies demonstrated that the application of sodium bicarbonate results in reduced cell proliferation and increased cytotoxicity. Alkalization of the medium presumably activates autophagy and significantly decreases the migratory potential of tumor cells. These metabolic changes may weaken their adaptation to the acidic environment and enhance the effectiveness of standard treatment methods.

The results obtained highlight the potential of alkalizing therapy as an adjunct to traditional cancer treatment methods. Further research in this area may lead to a deeper understanding of the molecular and cellular mechanisms associated with alkalization and open new avenues for developing effective therapeutic strategies against oncological diseases.

Key words: *Tumor acidosis, Alkalizing therapy, Sodium bicarbonate, Cytotoxicity, Antiproliferative effect, Change in tumor cell metabolism.*

Введение

Закисленное микроокружение опухоли является критически важным фактором в прогрессировании рака. На этот фактор влияют несколько взаимосвязанных механизмов [1–4]. Раковые клетки демонстрируют повышенную метаболическую активность, особенно через аэробный гликолиз (эффект Варбурга), что приводит к накоплению кислых метаболитов, таких как молочная кислота. Кислая среда оказывает влияние на различные аспекты биологии опухоли, способствуя локальной инвазии и увеличивая подвижность раковых клеток через ремоделирование тканей [5]. Кроме того, низкий уровень pH может подавлять иммунные реакции, что позволяет опухолям избегать обнаружения и уничтожения со стороны иммунных клеток [6]. Хроническое воздействие кислой среды может вызывать геномные мутации и нестабильность, что способствует дальнейшему прогрессированию рака [7]. Также кислота разрушает внеклеточный матрикс за счет активации протеолитических ферментов, что облегчает инвазию опухоли и метастазирование [8].

Закисленное микроокружение опухоли создает положительную обратную связь, способствующую канцерогенезу и отбору специфических клеточных фенотипов, способных выживать в этих условиях. Ацидоз признан одной из ключевых химических характеристик опухолевого микроокружения, и адаптация раковых клеток к ацидозу предоставляет им конкурентное преимущество по отношению к организму [9]. Ощелачивающую терапию рака, направленную на нейтрализацию или подщелачивание кислого микроокружения опухоли с помощью перорального или парентерального введения алкализирующих агентов, можно эффективно сочетать со стандартными методами противоопухолевой терапии, причем этот метод обладает значительным потенциалом [9–12].

В наших исследованиях было показано, что однократная изолированная перфузия 4% раство-

ром гидрокарбоната натрия конечности крысы с трансплантатом лимфосаркомы Плисса приводит к увеличению медианы выживаемости животных до 17 дней с момента перевивки опухоли по сравнению с 13 днями для животных, не получавших перфузию или получавших перфузию физиологическим раствором хлорида натрия [13]. Также мы показали, что однократная интраперитонеальная перфузия мышей с асцитной формой карциномы Эрлиха 1% раствором гидрокарбоната натрия приводит к увеличению медианы выживаемости животных до 30 дней с момента перевивки опухоли по сравнению с 18 днями для животных, получивших перфузию физиологическим раствором хлорида натрия и 14 днями у животных, не получивших перфузии [14]. Также нами был описан клинический случай успешной терапии путем серии интраперитониальных перфузий 1% раствором гидрокарбоната натрия у пациентки с распространенным раком яичников, канцероматозом и злокачественным асцитом, резистентной к предыдущим линиям химиотерапии. Успех терапии заключался в значимом снижении уровня онкомаркера CA-125 и исчезновении асцита [14].

В то же время на текущий момент в литературе нет данных о системном парентеральном введении гидрокарбоната натрия или других ощелачивающих агентов с целью влияния на развитие опухолевого процесса. В настоящей работе мы провели такое исследование на животных, используя модель перевивной аденокарциномы толстой киши мыши CT26. Также мы выполнили оценку влияния защелачивания среды гидрокарбонатом натрия на жизнеспособность клеток CT26 in vitro.

Материалы и методы

Исследования in vivo

Использовали самцов лабораторных мышей Balb/c в возрасте 6–8 недель (масса 20–22 г), полученных из одного питомника. На момент начала эксперимента все животные были клинически здоровы и прошли осмотр ветеринарного врача. Мыши содержались в одинаковых условиях вивария: в клетках по 7–8 особей, с двенадцатичасовым циклом день-ночь, при температуре 22°C и получали стандартный рацион питания.

В день 0 эксперимента каждому животному подкожно в правое заднее бедро вводили $5 \cdot 10^5$ жизнеспособных клеток аденокарциномы толстой кишки мыши CT26, содержащихся в 100 мкл 1х фосфатно-солевого буфера. После этого животные были рандомизированы на 4 группы. Контрольная группа состояла из интактных животных (n=7), а группы pH– (n=8) и pH+ (n=8) с седьмого дня эксперимента получали по 5 внутрибрюшинных введений с интервалом в 2 дня: 0,2 мл 2,78% (0,476 М) раствора хлорида натрия или 0,2 мл 4% (0,476 М) раствора гидрокарбоната натрия соответственно. Концентрация раствора хлорида натрия была выбрана с учетом равенства теоретической осмолярности раствору гидрокарбоната натрия. Животные группы pH+п (n=8) с седьмого дня эксперимента на протяжении 10 дней безальтернативно получали 1% (0,119 М) раствор гидрокарбоната натрия вместо питьевой воды. Такая концентрация была выбрана, исходя из максимально переносимой для удовлетворения жажды.

Измерение pH мочи проводили с использованием pH-метра pHep+ (Hanna, Германия) и тест-полосок pH-indicator strips pH 5.0 – 10.0 (Merck Millipore, Германия). Все исследования на лабораторных животных проводились на базе Ресурсного центра ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ. Содержание животных и манипуляции с ними соответствовали российским и международным нормативным актам, регулирующим работу с лабораторными животными, а также правилам биоэтики.

Исследования in vitro

Для экспериментов использовали клетки аденокарциномы толстой кишки мыши CT26 (собственная коллекция, первоначальный источник – Ресурсный центр ОМРБ НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ). Клетки культивировали в среде RPMI-1640 (ПанЭко, Россия или Servicebio, КНР) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (BioWest, Франция или Gibco, Великобритания) и 40 мкг/мл гентамицина (Sigma, США) в инкубаторе с увлажненной средой и содержанием 5% CO_2 при температуре 37°C. Стандартная концентрация гидрокарбоната натрия в среде RPMI-1640 составляет 0,024 М; ее защелачивание осуществляли путем добавления гидрокарбоната натрия до необходимой концентрации.

Для определения жизнеспособности клеток, путей клеточной гибели (апоптоз/некроз) и образования лизосом в условиях защелачивания среды клетки рассеивали за 2 дня до начала эксперимента по 100 000 клеток на лунку в двадцатичетырехлуночном планшете (SPL, Южная Корея). В экспериментах по определению pH клеточной среды, концентраций метаболитов и тесту восстановления монослоя в условиях защелачивания среды клетки рассеивали за сутки до начала эксперимента по 250 000 клеток на лунку. После этого клетки продолжали культивирование в указанных условиях.

В день начала эксперимента производили замену культуральной среды на стандартную свежую или с повышенным содержанием гидрокарбоната натрия. Если условия эксперимента это требовали, осуществляли замену среды на свежую с соответствующими концентрациями гидрокарбоната натрия.

Жизнеспособность клеток и пути клеточной гибели определяли методом проточной цитометрии на цитометре Longcyte (Challenbio, КНР). Количество живых клеток вычисляли по формуле: общее число событий, деленное на объем пробы и умноженное

на процент живых клеток, не окрашенных йодистым пропидием (PI). Оценку путей клеточной гибели проводили с использованием набора для обнаружения апоптоза Annexin V-FITC/PI (Servicebio, Китай) согласно инструкции производителя. Образование лизосом оценивали с помощью специфического к лизосомам красителя LumiTracker Lyso Green (Lumiprobe, Россия) согласно инструкции производителя. Результаты проточной цитометрии анализировали при помощи программы FlowJo X 10.0.7r2 (BD Biosciences, США).

Определение pH культуральной среды проводили непрямым методом на основе изменения спектральных свойств индикатора pH – фенолового красного. Спектры поглощения фенолового красного при низком и высоком pH отличаются максимумами на длинах волн 435 нм и 560 нм соответственно. Соотношение поглощений при этих длинах волн использовали для создания калибровочной кривой титрования и расчета pH культуральной среды. Измерения оптической плотности проводили на многофункциональном планшетном анализаторе EnSpire Multilabel Plate Reader (PerkinElmer, США) и спектрофотометре NanoPhotometer NP80 (Implen, Германия). Определение концентраций метаболитов осуществляли с использованием биохимического анализатора M-1000 Bioprocess Biochemistry Analyzer(Siemanbio, Китай). Подсчет жизнеспособных клеток в этих случаях проводили на счетчике клеток Luna-II (Logos Biosystems, Южная Корея). Тест восстановления монослоя выполняли на системе визуализации клеточных культур EVOS FL Auto (Thermo Fisher Scientific, США), оборудованной CO2 инкубатором. Результаты анализировали с помощью свободно распространяемой программы ImageJ.

Все измерения проводили не менее чем для трех биологических повторов. Статистическую обработку данных и построение графиков осуществляли с использованием указанных выше программ или программ Excel (Microsoft Corporation, США) и OriginLab (OriginLab Corporation, США).

Результаты

Исследование применения раствора гидрокарбоната натрия у животных с перевитой аденокарциномой толстой кишки мыши CT26

Мы провели исследование перорального и парентерального применения раствора гиброкарбоната натрия у мышей с перевивной моделью аденокарциномы толстой кишки CT26. У всех животных во время терапии контролировали pH мочи. Среднее по времени значение pH мочи в группах Контроль и pH+п составило 5,0±0,2. Значение pH мочи в группах pH– и pH+ до введения используемого раствора также составило 5,0±0,2. При этом значение pH мочи в группе pH– через 4 и 8 часов после введения используемого раствора не изменилось, в то время как в группе pH+ через 4 и 8 часов после введения составило 8,7±0,2. Таким образом, только парентеральное введение раствора гидрокарбоната натрия привело к системному ощелачиванию в условиях нашего эксперимента.

Кривые выживаемости животных представлены на рисунке 1(а). Статистический анализ показал, что медианы выживаемости составили в группах Контроль, pH–, pH+ и pH+п значения 29,0±1,3, 30,0±0,9, 30,0±2,8, 30,0±0,7 соответственно, и статистически не отличаются. Графики изменения объема опухолевого узла представлены на рисунке 1(б). Видно, что в группе pH+ по всей выборке животных наблюдается

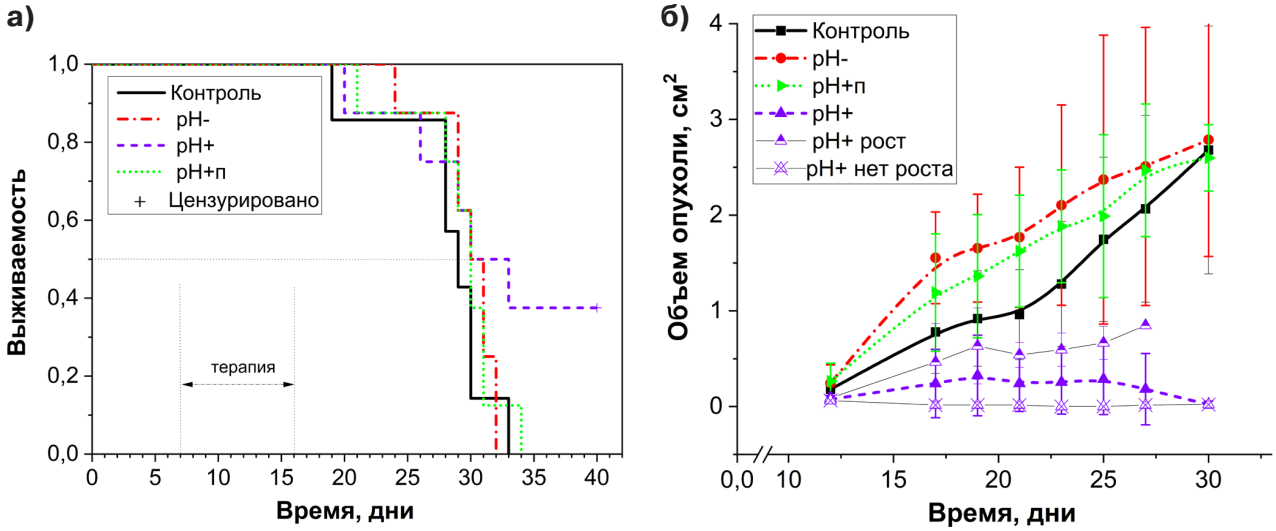


Рис. 1. *Графики выживаемости (а) и изменения объема опухолевого узла (б) у животных с перевитой аденокарциномой толстой кишки мыши CT26, получавших пероральное или парентеральное введение раствора гидрокарбоната натрия. Группы: Контроль – интактная; pH– – внутрибрюшинное введение раствора хлорида натрия; pH+ – внутрибрюшинное введение раствора гидрокарбоната натрия; pH+п – пероральное применение раствора гидрокарбоната натрия в качестве источника питья. Период терапии указан на рисунке. Для группы pH+ по всей выборке животных наблюдается достоверное отличие объема опухолевого узла по сравнению с остальными группами (p<0,05, двухвыборочный t-тест).*

достоверное замедление роста опухолевого узла по сравнению с остальными группами ($p<0,05$). Однако этот результат складывается из совокупности данных для 4 животных, которые не отреагировали на терапию (на рисунке 1(а) эта группа обозначена как pH+ рост), и для 4 животных, у которых наблюдали тотальное торможение роста опухоли (на рисунке 1(а) эта группа обозначена как pH+ нет роста). Одно из животных в подгруппе pH+ рост, у которого после тридцатых суток наблюдался минимальный опухолевый узел, в итоге погибло на тридцать третьи сутки эксперимента, однако 3 остальных животных, у которых сформировавшийся узел не пальпировался и полностью исчез, были выведены из эксперимента на сороковой день без признаков опухолевого процесса. Полученные результаты свидетельствуют, что в условиях нашего эксперимента мы не наблюдали влияния перорального применения раствора гидрокарбоната натрия на рост модельной опухоли CT26 и выживаемость животных. В то же время парентеральное, внутрибрюшинное введение раствора гидрокарбоната натрия может приводить к замедлению роста/регрессу опухоли, а также к увеличению выживаемости по крайней мере для некоторых животных.

Исследование воздействия гидрокарбоната натрия на опухолевые клетки аденокарциномой толстой кишки мыши CT26 in vitro

На рисунке 2(а) представлены относительные количества живых клеток CT26 по сравнению с контрольным значением на начальный момент времени для различных концентраций гидрокарбоната натрия в процессе культивирования. Концентрация $NaHCO_3$, равная 0,024 М, соответствует условиям стандартной культуральной среды RPMI 1640. Она была использована в качестве контрольной. Из полученных данных видно, что с увеличением концентрации гидрокарбоната натрия наблюдается снижение пролиферации клеток и/или увеличение токсичности. При этом для концентраций $NaHCO_3$ выше 0,95 М не фиксируется увеличение количества клеток.

На рисунке 2(б) представлено процентное распределение клеток, окрашенных маркерами клеточной гибели: PI, Аннексин V-FITC и комбинация Аннексин V-FITC/PI, которые соответствуют некрозу, раннему апоптозу и позднему апоптозу/некрозу. Результаты показывают, что количество некротических клеток для всех исследованных концентраций и временных точек не превышает 1% и не отличается от контроля. В то же время в случае повышенных концентраций $NaHCO_3$ наблюдается увеличение процента клеток в состоянии раннего апоптоза и позднего апоптоза/некроза.

На рисунке 3 представлены данные об изменении pH культуральной среды в зависимости от увеличения концентрации гидрокарбоната натрия, а также в процессе культивирования клеток CT26. Как и ожидалось,

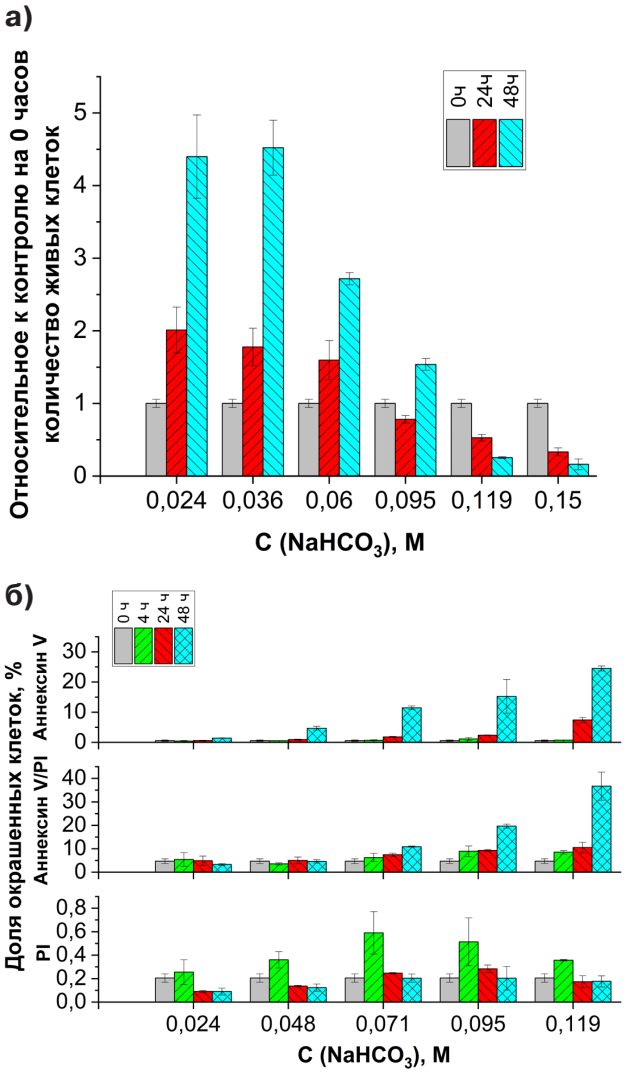


Рис. 2. *Полученные методом проточной цитометрии зависимости: (а) относительного к контролю на 0 часов количества живых клеток CT26; (б) процентного распределения окраски маркерами типа клеточной гибели в пробах (ранний апоптоз – окраска Аннексин V-FITC, поздний апоптоз/некроз – окраска Аннексин V-FITC/PI, некроз – окраска PI) от использованных концентраций $NaHCO_3$ для указанных на рисунке моментов времени. По отношению к контролю изменения достоверны, $p<0,01$, двухвыборочный t-тест: (а) – для всех отличающихся значений; (б) – окраска Аннексин V-FITC – для всех концентраций $NaHCO_3$ для 48 часов, для концентрации $NaHCO_3$ 0,119 М для 24 часов, окраска Аннексин V-FITC/PI – для концентраций $NaHCO_3$ 0,071–0,119 М для 48 часов, 0,095–0,119 – для 24 часов.*

наблюдается пропорциональное увеличение значений pH с ростом концентрации $NaHCO_3$. Однако как для контрольной группы, так и для образцов с повышенной концентрацией гидрокарбоната натрия со временем фиксируется снижение pH – закисление среды клетками. Важно отметить, что если культуральная среда не обновлялась, изменения pH были минимальны в промежутках между 24–48 часами и 48–72 часами культивирования. В случае замены культуральной среды на свежую с такой же концентрацией гидрокарбоната натрия закисление клетками

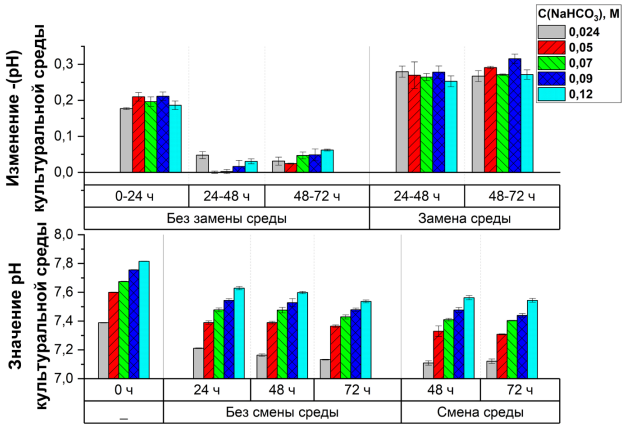


Рис. 3. *Временные зависимости pH культуральной среды (нижний график) с клетками CT26 и рассчитанного сдвига pH культуральной среды (верхний график) для указанных использованных концентраций $NaHCO_3$. По отношению к контролю изменения значения pH достоверны, p<0,01, двухвыборочный t-тест.*

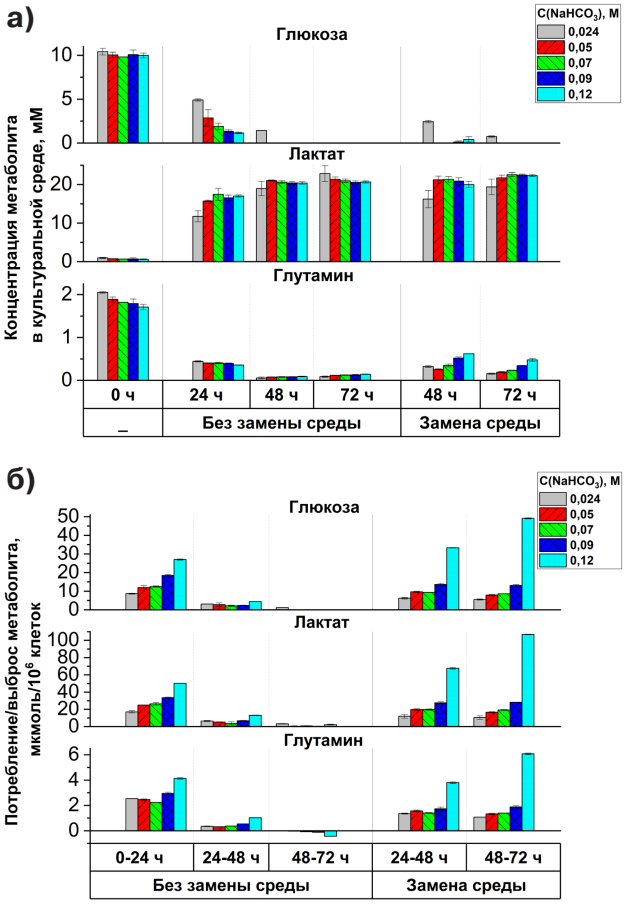


Рис. 4. *Временные зависимости концентрации метаболитов в культуральной среде с клетками CT26: (а) – рассчитанного потребления/выброса метаболитов клетками; (б) – для указанных использованных концентраций $NaHCO_3$ в условиях без замены или с заменой культуральной среды через 24 и 48 часов культивирования. По отношению к контролю на 0 часов изменения концентраций метаболитов достоверны, p<0,01, двухвыборочный t-тест.*

среды продолжалось, уменьшая ее pH по сравнению с pH свежей среды.

На рисунке 4(а) представлены данные о динамике изменения концентрации метаболитов в культуральной среде в зависимости от увеличения концентрации гидрокарбоната натрия, а также в процессе культивирования клеток CT26. Результаты наблюдений показывают, что со временем концентрации глюкозы и глутамина уменьшаются, в то время как уровень молочной кислоты (лактата) возрастает. В условиях, когда не происходит замена культуральной среды, к

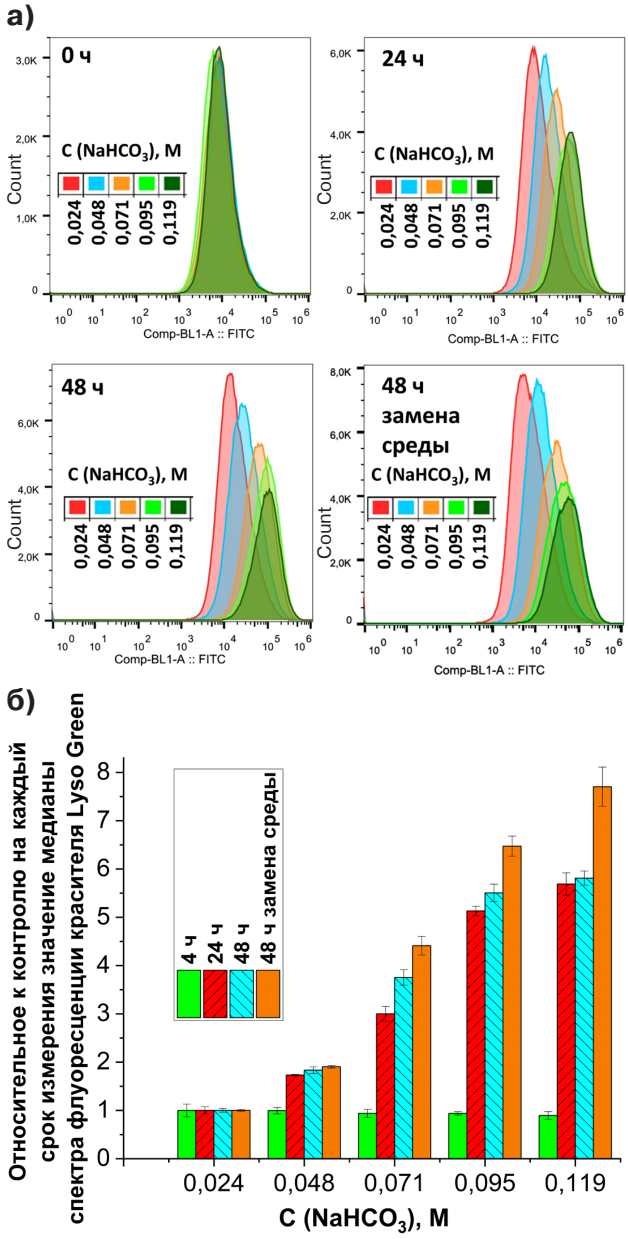


Рис. 5. *(а) – пример гистограмм флуоресценции красителя Lyso Green в клетках CT26; (б) – пример относительного к контролю на каждый срок измерения значения медианы спектра флуоресценции красителя Lyso Green от использованных концентраций $NaHCO_3$ в культуральной среде для указанных на рисунке моментов времени. По отношению к контролю изменения достоверны, p<0,01, двухвыборочный t-тест.*

48 часам концентрация глюкозы при повышенном содержании гидрокарбоната натрия достигает нуля. На рисунке 4(б) представлены рассчитанные значения потребления и выброса клетками метаболитов. Данные показывают, что клетки CT26 увеличивают потребление глюкозы и глутамина, а также производство лактата пропорционально увеличению концентрации $NaHCO_3$.

На рисунке 5 отображены изменения флуоресценции красителя Lyso Green, специфичного для лизосом. Наблюдается увеличение интенсивности флуоресценции, что отражается в сдвиге гистограмм флуоресценции вправо и в увеличении медианы интенсивности флуоресценции с ростом концентрации $NaHCO_3$ и продолжительности культивирования.

На рисунке 6 представлены данные, полученные в ходе теста восстановления монослоя клеток CT26.

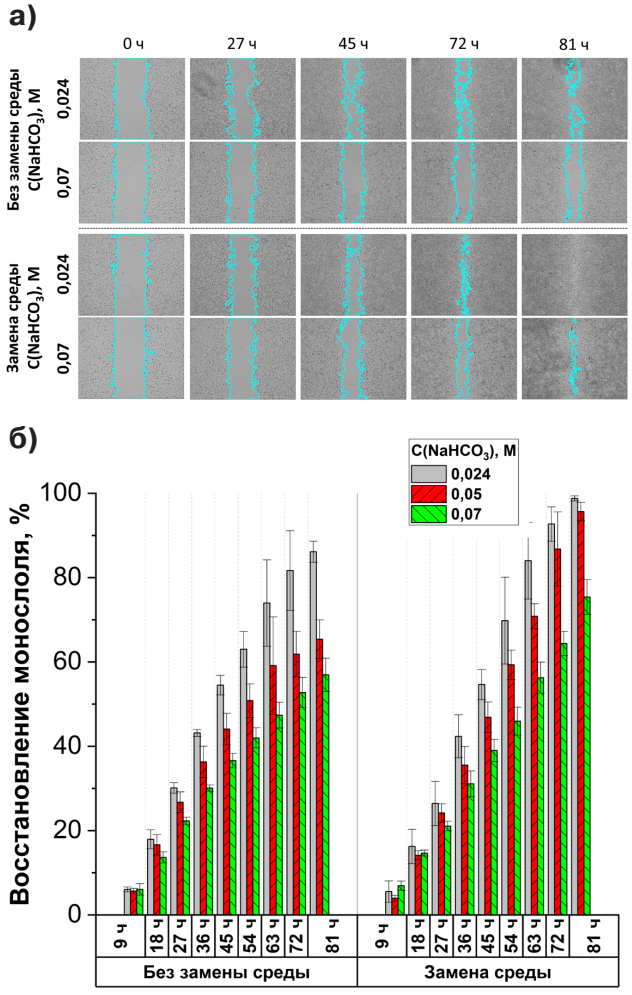


Рис. 6. *(а) – пример микроскопических изображений клеток CT26 в тесте восстановления монослоя (объектив 20х) в разные моменты времени; (б) – результаты обработки результатов теста восстановления монослоя для указанных использованных концентраций $NaHCO_3$ в условиях без замены культуральной среды или с ее заменой через каждые 24 часа культивирования. По отношению к контролю изменения достоверны для концентрации, $NaHCO_3$ 0,07 М, $p<0,01$, двухвыборочный t-тест.*

Результаты наблюдений показывают, что увеличение концентрации гидрокарбоната натрия в культуральной среде приводит к замедлению процесса восстановления монослоя: царапина зарастает медленнее.

Обсуждение

Полученные нами результаты in vivo свидетельствуют о том, что в условиях нашего эксперимента пероральное применение раствора гидрокарбоната натрия не приводит к системному ощелачиванию, а также не способствует увеличению выживаемости и замедлению роста модельной опухоли CT26 у животных. Напротив, парентеральное введение гидрокарбоната натрия вызывает системное ощелачивание и, хотя медиана выживаемости не изменяется, может приводить к замедлению роста опухоли и способствует ее элиминации. Это отражается на выживаемости животных, отреагировавших на данное лечение (рис. 1).

Анализ выживаемости клеток CT26 in vitro показывает, что применение гидрокарбоната натрия вызывает защелачивание среды и приводит к снижению пролиферации и увеличению гибели опухолевых клеток, преимущественно через механизм апоптоза (рис. 2 и рис. 3). При этом наблюдается истощение глюкозы и глутамина, а также увеличение концентрации лактата в культуральной среде, что коррелирует с повышенными концентрации гидрокарбоната натрия. Это указывает на еще бóльшую активацию гликолитической активности клеток CT26, что в свою очередь приводит к закислению среды (рис. 3 и рис. 4). Мы также наблюдаем увеличение сигнала флуоресценции красителя, специфичного для лизосом (рис. 5). Можно сделать обоснованное предположение о том, что защелачивание культуральной среды, приводя к увеличению гликолиза и истощению питательных веществ, активирует процессы аутофагии.

Результаты теста восстановления монослоя свидетельствуют о том, что увеличение концентрации гидрокарбоната натрия приводит к снижению миграционной активности клеток CT26 в процессе культивирования (рис. 6).

Полученные нами результаты хорошо согласуются с немногочисленными исследованиями других авторов по данной тематике, имеющимися на сегодняшний день [9]. В частности, было показано, что ощелачивание внеклеточной среды приводит к увеличению внутриклеточного pH опухолевых клеток, что делает внутриклеточную среду еще более щелочной по сравнению с внеклеточной и может способствовать гибели опухолевых клеток. Сверхощелачивание внутриклеточного пространства снижает градиент pH и мембранный потенциал, что нарушает окислительное фосфорилирование и приводит к повышению уровня аденозинмонофосфата (АМФ). АМФ активирует аутофагию через АМФ-активируемую протеинкиназу, однако этот процесс может блокироваться высоким

внутриклеточным pH и снижением окислительного фосфорилирования. Гидрокарбонат натрия также вызывает повреждение митохондрий, что может приводить к прямому цитотоксическому эффекту только за счет изменений во внутриклеточной среде [15].

Концепция алкалиптоза, нового типа клеточной гибели, согласуется с этим механизмом. Химически индуцированный алкалиптоз – это форма клеточной гибели, вызванная внутриклеточной алкализацией, которая не требует активации традиционных каспаз и других эффекторов [16, 17]. Внутриклеточная алкализация с использованием гидрокарбоната натрия приводит к клеточной гибели, аналогичной химически индуцированному алкалиптозу, однако без активации предшествующих биохимических реакций. Это указывает на то, что наблюдаемые противоопухолевые и цитотоксические/антипролиферативные эффекты применения гидрокарбоната натрия могут быть результатом прямого цитотоксического действия, вызванного индукцией этого типа регулируемой клеточной гибели.

Гидрокарбонат натрия или алкализация также снижают ацидоз, индуцированный молочной кислотой, и приводят к лактозису, то есть избытку не самой молочной кислоты, а ее солей (таких, как лактат натрия, калия и пр.). Это нарушает функциональность пары лактат-протон и снижает транспорт молочной кислоты через транспортеры, что может увеличить гликолитическую активность раковых клеток и привести к истощению глюкозы в опухоли. В конечном итоге это способствует гибели злокачественных клеток [18, 19].

Таким образом, ощелачивание с помощью гидрокарбоната натрия может оказывать противоопухолевый эффект через изменение метаболизма опухолевых клеток и индукцию регулируемой клеточной гибели.

Заключение

В ходе настоящего исследования мы продемонстрировали, что ощелачивание с помощью гидрокарбоната натрия способно существенно влиять на рост модельной опухоли и выживаемость животных. Полученные результаты подчеркивают важность кислотно-щелочного баланса в патогенезе рака, где закисленное микроокружение способствует прогрессированию опухолей и снижению эффективности стандартных методов лечения.

Мы показали замедление роста опухоли, включая полный регресс у части экспериментальных животных с перевитой аденокарциномой толстой кишки мыши CT26 после парентерального применения раствора гидрокарбоната натрия. Исследования на клетках CT26 подтвердили, что применение гидрокарбоната натрия приводит к снижению пролиферации клеток и обладает цитотоксичностью.

Кроме того, ощелачивание среды способствует изменению метаболического состояния опухолевых клеток, включая, предположительно, активацию аутофагии, что может ослабить их адаптивность и снизить инвазивность. Наблюдаемое замедление миграции клеток в условиях ощелачивания также указывает на возможность изменения таким образом микросреды опухоли, что может повысить эффективность стандартных методов лечения.

Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований в области применения ощелачивающей терапии как дополнения к традиционным методам лечения рака. Глубокое понимание молекулярных и клеточных механизмов, связанных с ощелачиванием, может открыть новые горизонты для разработки более целенаправленных и эффективных терапевтических стратегий в борьбе с онкологическими заболеваниями.

Список литературы

1. *Богданов А., Богданов А. А., Моисеенко В.* Алкализация опухолевого микроокружения: есть ли перспективы в качестве мишени терапии? // Практическая онкология. – 2022. – Т. 23, № 3. – С. 143–159.

2. *Богданов А.А., Богданов А.А.* Кислотно-основное состояние в регуляции опухолевого роста: значение для клинициста // Практическая онкология. – 2021. – Т. 22, № 3. – С. 193–203.

3. *Bogdanov A., Bogdanov A., Chubenko V., Volkov N., Moiseenko F., Moiseyenko V.* Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment // Front Oncol. – 2022. – Т. 12. – С. 979154.

4. *Corbet C., Feron O.* Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat // Nature Reviews Cancer. – 2017. – Т. 17, № 10. – С. 577–593.

5. *Estrella V., Chen T., Lloyd M., Wojtkowiak J., Cornnell H.H., Ibrahim-Hashim A., Bailey K., Balagurunathan Y., Rothberg J.M., Sloane B.F., Johnson J., Gatenby R.A., Gillies R.J.* Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion // Cancer Res. – 2013. – Т. 73, № 5. – С. 1524-35.

6. *Boedtkjer E., Pedersen S.F.* The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer // Annu Rev Physiol. – 2020. – Т. 82. – С. 103–126.

7. *Andreucci E., Peppicelli S., Ruzzolini J., Bianchini F., Biagioni A., Papucci L., Magnelli L., Mazzanti B., Stecca B., Calorini L.* The acidic tumor microenvironment drives a stem-like phenotype in melanoma cells // J Mol Med (Berl). – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 1431–1446.

8. *Kato Y., Ozawa S., Miyamoto C., Maehata Y., Suzuki A., Maeda T., Baba Y.* Acidic extracellular microenvironment and cancer // Cancer Cell Int. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 89.

9. *Богданов А.А., Богданов А.А., Моисеенко В.М.* Ощелачивающая терапия в лечении рака // Практическая онкология. – 2024. – Т. 25, № 3. – С. 272–280.

10. *Alfarouk K.O., Muddathir A.K., Shayoub M.E.A.* Tumor Acidity as Evolutionary Spite // Cancers. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 408–414.

11. *Blaszczak W., Swietach P.* What do cellular responses to acidity tell us about cancer? // Cancer and Metastasis Reviews. – 2021. – Т. 40, № 4. – С. 1159–1176.

12. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H.* Potential of Alkalization Therapy for the Management of Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Study // Cancers (Basel). – 2023. – Т. 16, № 1.

13. *Богданов А.А., Егоренков В.В., Волков Н.М., Моисеенко Ф.В., Молчанов М.С., Верлов Н.А., Гулина Л.С., Моисеенко В.М.* Противоопухолевая эффективность перфузии изолированной нижней конечности раствором с повышенным pH на крысиной модели перевивной опухоли лимфосаркомы Плисса // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 8. – С. 541–549.

14. *Bogdanov A., Verlov N., Bogdanov A., Burdakov V., Semiletov V., Egorenkov V., Volkov N., Moiseyenko V.* Tumor alkalization therapy: misconception or good therapeutics perspective? – the case of malignant ascites // Frontiers in Oncology. – 2024. – Т. 14.

15. *Ying C., Jin C., Zeng S., Chao M., Hu X.* Alkalization of cellular pH leads to cancer cell death by disrupting autophagy and mitochondrial function // Oncogene. – 2022. – Т. 41, № 31. – С. 3886–3897.

16. *Liu J., Kuang F., Kang R., Tang D.* Alkaliptosis: a new weapon for cancer therapy // Cancer Gene Therapy. – 2020. – Т. 27, № 5. – С. 267–269.

17. *Song X., Zhu S., Xie Y., Liu J., Sun L., Zeng D., Wang P., Ma X., Kroemer G., Bartlett D.L., Billiar T.R., Lotze M.T., Zeh H.J., Kang R., Tang D.* JTC801 Induces pH-dependent Death Specifically in Cancer Cells and Slows Growth of Tumors in Mice // Gastroenterology. – 2018. – Т. 154, № 5. – С. 1480–1493.

18. Hu X., Chao M., Wu H. Central role of lactate and proton in cancer cell resistance to glucose deprivation and its clinical translation // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 16047.

19. *Xie J., Wu H., Dai C., Pan Q., Ding Z., Hu D., Ji B., Luo Y., Hu X.* Beyond Warburg effect – dual metabolic nature of cancer cells // Scientific Reports. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 4927.

References

1. [*Bogdanov A., Bogdanov An., Moiseyenko V.* Alkalinization of the tumor microenvironment: are there prospects as a therapeutic objective? Practical Oncology. 2022; 23(3): 143-59 (In Russ)].

2. [*Bogdanov A., Bogdanov An.* Acid-base balance in the regulation of tumor growth: value for the clinicians. Practical Oncology. 2021; 22(3): 193-203(In Russ)].

3. *Bogdanov A., Bogdanov A., Chubenko V., Volkov N., Moiseenko F., Moiseyenko V.* Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment. Front Oncol. 2022; 12: 979154.

4. *Corbet C., Feron O.* Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. Nature Reviews Cancer. 2017; 17(10): 577-93.

5. *Estrella V., Chen T., Lloyd M., Wojtkowiak J., Cornnell H.H., Ibrahim-Hashim A., et al.* Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. Cancer Res. 2013; 73(5): 1524-35.

6. *Boedtkjer E., Pedersen S.F.* The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer. Annu Rev Physiol. 2020; 82: 103-26.

7. *Andreucci E., Peppicelli S., Ruzzolini J., Bianchini F., Biagioni A., Papucci L., et al.* The acidic tumor microenvironment drives a stem-like phenotype in melanoma cells. J Mol Med (Berl). 2020; 98(10): 1431-46.

8. *Kato Y., Ozawa S., Miyamoto C., Maehata Y., Suzuki A, Maeda T., et al.* Acidic extracellular microenvironment and cancer. Cancer Cell Int. 2013; 13(1): 89.

9. [*Bogdanov A., Bogdanov An., Moiseyenko V.* Alkalization therapy in cancer treatment. Practical Oncology. 2024;25(3):272-80 (In Russ)].

10. *Alfarouk K.O., Muddathir A.K., Shayoub M.E.A.* Tumor Acidity as Evolutionary Spite. Cancers. 2011; 3(1): 408-14.

11. *Blaszczak W., Swietach P.* What do cellular responses to acidity tell us about cancer? Cancer and Metastasis Reviews. 2021; 40(4): 1159-76.

12. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H.* Potential of Alkalization Therapy for the Management of Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Study. Cancers (Basel). 2023; 16(1).

13. [*Bogdanov A.A., Egorenkov V.V., Volkov N.M., Moiseenko F.V., Molchanov M.S., Verlov N.A., et al.* Antitumor efficacy of an isolated hind legperfusion with a pH-increased solution in the Pliss' lymphosarcoma graft rat model. Almanac of Clinical Medicine. 2021; 49(8): 541-9 (In Russ)].

14. *Bogdanov A., Verlov N., Bogdanov A., Burdakov V., Semiletov V., Egorenkov V., et al.* Tumor alkalization therapy: misconception or good therapeutics perspective? – the case of malignant ascites. Front Oncol. 2024; 14.

15. *Ying C., Jin C., Zeng S., Chao M., Hu X.* Alkalization of cellular pH leads to cancer cell death by disrupting autophagy and mitochondrial function. Oncogene. 2022; 41(31): 3886-97.

16. *Liu J., Kuang F., Kang R., Tang D.* Alkaliptosis: a new weapon for cancer therapy. Cancer Gene Therapy. 2020; 27(5): 267-9.

17. *Song X., Zhu S., Xie Y., Liu J., Sun L., Zeng D., et al.* JTC801 Induces pH-dependent Death Specifically in Cancer Cells and Slows Growth of Tumors in Mice. Gastroenterology. 2018; 154(5): 1480-93.

18. *Hu X., Chao M., Wu H.* Central role of lactate and proton in cancer cell resistance to glucose deprivation and its clinical translation. Signal Transduct Target Ther. 2017; 2(1): 16047.

19. *Xie J., Wu H., Dai C., Pan Q., Ding Z., Hu D., et al.* Beyond Warburg effect – dual metabolic nature of cancer cells. Scientific Reports. 2014; 4(1): 4927.

© А.Ю. Навматуля и др., 2024
УДК 616-089.168.1-06
ББК 54.53
DOI: 10.31917/2504336

ФАКТОРЫ РИСКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

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

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

RISK FACTORS FOR INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER PANCREATICODUODENECTOMY

А.Ю. Навматуля
Кандидат медицинских наук, хирург-онколог, заведующий абдоминальным отделением ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А.
ORCID: 0000-0002-5525-9429.
А.И. Кузнецов
Кандидат медицинских наук, хирург-онколог.
ORCID: 0000-0002-6646-783X.
SPIN-code: 2905-6368.
В.К. Журавко
Клинический фармаколог
ORCID: 0000-0003-3821-8876
Ф.Р. Альмухаметова
Хирург-онколог.
ORCID: 0000-0002-3267-251X.
SPIN-code: 6065-5549.
А.Е. Царегороцев
Хирург-онколог.
А.С. Лисицын
Хирург-онколог.
В.В. Егоренков
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части (по хирургической помощи)
В.М. Моисеенко
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

A.Yu. Navmatulya
MD, Ph D., Head of the Abdominal Department, 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.
ORCID: 0000-0002-5525-9429.
A.I. Kuznetsov
MD, Ph D., surgical oncologist
ORCID: 0000-0002-6646-783X.
SPIN-code: 2905-6368.
V.K. Zhuravko
Clinical farmacologist
ORCID: 0000-0003-3821-8876
F.R. Almukhametova
MD, surgical oncologist.
ORCID: 0000-0002-3267-251X.
SPIN-code: 6065-5549.
A.E. Tsaregorodtsev
MD, surgical oncologist.
A.S. Lisitcyn
MD, surgical oncologist.
V.V. Egorenkov
MD, PhD, Deputy Director for Medical, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov
V.M. Moiseenko
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov.

В структуре осложнений после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) инфекционные осложнения занимают особое место. В нашем исследовании на группе из 43 пациентов, прооперированных в 2023–2024 гг., было показано, что основным предиктором развития ранних инфекционных осложнений после проведенного предоперационного дренирования являлась желчь. В группе ранее дренированных по поводу механической желтухи больных (группа 1; n=27) количество осложнений было выше и составило 44,4% по сравнению с 12,5% в группе недренированных пациентов (группа 2; n=16). Из интраоперационного посева желчи у пациентов первой группы условно-патогенная флора была выделена у 22 пациентов из 27 (81,5%), во второй группе у 4 из 16 пациентов (25%). В случае

развития всех видов инфекционных осложнений постоянными патогенными штаммами являлись: K.pneumonia, P.aeruginosa, резистентные штаммы E. coli, E.faecium, K.oxitoca. Результаты ректального мазка (РМ) в 72,7% случаев коррелировали с результатами посева желчи. Раннее назначение направленной антибактериальной терапии (т.е. по результатам посевов) может снизить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений.

Ключевые слова: *панкреатодуоденальная резекция, послеоперационные осложнения, антибактериальная терапия, посев желчи, ректальный мазок.*

Infectious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy (PD) is still a major concern. In our study on a group of 43 patients operated on in 2023-24 it was shown that the main predictor of the development of early infectious complications was bile after preoperative drainage procedure. In the group of patients previously drained (group 1) due to mechanical jaundice (n=27), the number of complications was higher and amounted to 44.4% compared to 12.5% in the group of undrained (group 2) patients (n=16). From intraoperative bile culture in patients of the 1st group, opportunistic flora was isolated in 22 patients (81.5%) out of 27, in the 2nd group in 4 (25%) out of 16 patients. Constant pathogenic strains, in case of development of all types of infectious complications, were: K.pneumonia, P.aeruginosa, resistant strains of E. coli, E.faecium, K.oxitoca. Results of fecal microbiome testing correlated with results of bile culture in 72.7% of cases. Early prescription of targeted antibacterial therapy (based on microbiome testing results) can reduce the frequency of development of postoperative infectious complications.

Key words: *pancreatoduodenectomy; postoperative complications; antibacterial therapy; bile culture; fecal microbiome testing.*

Актуальность

Панкреатодуоденальная резекция является стандартным оперативным вмешательством у пациентов со злокачественными образованиями гепатопанкреатобилиарной зоны. С одной стороны, это единственный способ хирургического лечения операбельных пациентов с данной патологией, а с другой – одно из самых потенциально «осложняемых» вмешательств в хирургии органов брюшной полости [1, 2]. Медицинские центры, где проводится от 25 подобных вмешательств в год, считаются референсными, т.е. учреждениями, где не только умеют выполнять подобные вмешательства, но и готовы к тяжелым послеоперационным осложнениям. Однако даже в стационарах, где выполняется по 150 ПДР в год (например, в Университетской клинике Гейдельберга), число послеоперационных осложнений достигает 40% [3].

Наиболее частыми осложнениями после ПДР являются панкреатическая фистула (ПФ), послеоперационный панкреатит, аррозия сосудов и другие геморрагические осложнения. Чаще всего ПФ обсуждается в литературе в качестве результата такого «не физиологичного» анастомоза, как панкреатодигестивный [4]. Однако особое место в происхождении этой патологии занимают осложнения, связанные с инфекционным процессом, источником которого являются желчевыводящие протоки (ЖВП) после дренирования на фоне механической желтухи (МЖ) [5]. В норме желчь стерильна, либо в ней могут присутствовать представители условно-патогенной микрофлоры (УПФ) в крайне низких титрах [6]. Однако в случае развития МЖ с последующим дренированием происходит неизбежное инфицирование ЖВП за счет ретроградной эндогенной или внешней контаминации, вследствие чего в желчи выявляется УПФ в еще более высоких титрах.

В РФ панкреатодуоденальная резекция выполняется после дренирования ЖВП у 60–80% пациентов, причем на долю наружных приходится 28–47%, а на долю эндоскопических стентирований – 45–72% от всех пациентов с МЖ опухолевого генеза [7]. По литературным данным, острый холангит развивается в 10–20% от всех осложнений, связанных с дренированием [1, 8]. Реальные цифры бактериального обсеменения ЖВП после дренирующих операций значительно выше, поскольку часто встречаются вялотекущие хронические холангиты, которые могут протекать практически бессимптомно.

Это означает, что имеется «пул» пациентов, которым ПДР выполняется после перенесенного острого или на фоне текущего хронического холангита. В норме значительное количество видов желчной микрофлоры сложно поддается культивированию с помощью имеющихся методов в связи с низкой бактериальной плотностью в желчных путях – она может быть сравнима с микрофлорой в проксимальных отделах тонкой кишки [5–8]. В подавляющем большинстве случаев после стентирования пациентам проводится эмпирическая антибактериальная терапия и восстанавливается пассаж желчи, что способствует купированию острого холангита и переводу его в хроническую форму. При этом считается, что основным источником персистирования инфекции в дальнейшем является «биопленка» – конгломерат микроорганизмов с особым внеклеточным матриксом, расположенный на поверхности дренажа или стента. Некоторые исследования уже подтвердили связь между бактериобилией и послеоперационным местным или общим инфекционным процессом после ПДР [8].

Поэтому необходимо как можно раньше выявлять бактериальную флору желчного дерева и осуществлять контроль над инфекционным процессом.

Материалы и методы

С января 2017 по май 2024 гг. в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им Н.П. Напалкова» ПДР была выполнена 193 пациентам. Нами проанализированы результаты лечения 43 больных, прооперированных в 2023–2024 гг. Из них 27 пациентам (62,8%) на догоспитальном этапе были выполнены различные виды дренирования ЖВП в других лечебных учреждениях.

С учетом этого выделены 2 группы больных:

1. пациенты, перенесшие дренирование ЖВП (n=27);

2. пациенты без МЖ и выполнения дренирования ЖВП (n=16).

Ранним инфекционным осложнением в нашем исследовании мы считали любые признаки местной или генерализованной инфекции, возникшие не позднее 7 суток от момента оперативного вмешательства, поскольку по данным литературы, именно начиная с 5–7 суток самой частой причиной послеоперационной инфекции является госпитальная флора того учреждения, где была выполнена операция [9].

У всех анализируемых пациентов были рутинно произведены скрининг кишечной микрофлоры (путем забора ректального мазка) в предоперационном периоде или в первые сутки послеоперационного периода и интраоперационный посев желчи с определением чувствительности к антибиотикам. Дополнительно производилось микробиологическое исследование раневого отделяемого и/или перитонеальной жидкости при развитии инфекционных осложнений.

Комбинированное использование селективных питательных сред, колумбийского агара с эритроцитами барана совместно с хромогенными средами с добавками MRSA, VRE, ESBL, KPC при микробиологическом исследовании проб клинического материала на этапе первичного посева позволяло получить ускоренный предварительный ответ микробиологического исследования (через 18–24 часа от момента доставки материала в лабораторию). А использование ПЦР материала в реальном времени (с помощью систем GeneXpert, Carba-R) позволяло выявлять пациентов – носителей условно-патогенных микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы, с дифференциацией по пяти основным семействам генов резистентности (KPC, OXA-48, NDM, VIM, IMP) в течение нескольких часов от момента забора [10].

Все пациенты получали стандартную интраоперационную антибиотикопрофилактику амоксициллином/клавуланатом согласно внутреннему протоколу. Пациентам, у которых интраоперационно выделились из желчи патогенные микроорганизмы (Salmonella spp.) или микроорганизмы с высоким гидролитическим потенциалам (например, Pseudomonas aeruginosa, гемолитические энтеробактерии), конверсировали антибиотикопрофилактику на направленную антибиотикотерапию при получении предварительных данных микробиологического исследования (первые–вторые сутки послеоперационного периода). Во всех остальных случаях при первых же признаках инфекционного процесса (росте уровня С-реактивного белка, появлении лейкоцитоза в клиническом анализе крови, лихорадке), либо при появлении признаков панкреатической фистулы также производилась ранняя смена антибактериальной терапии с профилактической на лечебную по результатам микробиологического исследования РМ и желчи.

В каждой из групп были проанализированы: частота и тип инфекционных осложнений, сроки их возникновения, количество дней пребывания в стационаре (всего по совокупности и отдельно в отделении реанимации и интенсивной терапии), состав микрофлоры желчи в ректальном мазке, раневом отделяемом или перитонеальной жидкости (при ее наличии), а также спектр чувствительности выделенных микроорганизмов.

Результаты

В первой группе признаки раннего (до 5 суток) инфицирования различной степени тяжести наблюдались у 12 из 27 больных (44,4%) и были непосредственно связаны с микрофлорой, источником которой вероятнее всего являлась желчь: среди таких признаков – 4 случая нагноения ран, 4 панкреатита+парапанкреатита, 2 панкреатические фистулы (1 тип В и 1 тип С), 2 несостоятельности анастомозов (1 холедохоэнтероанастомоз и 1 гастроэнтероанастомоз). Результаты наблюдений обобщены в таблице 1. Повторное оперативное вмешательство потребовалось 4 из 12 пациентов (33,3%) с инфекционными осложнениями.

Таблица 1.

Количество пациентов с ранними послеоперационными осложнениями по классификации Clavien-Dindo

Степень тяжести осложнений по классификации Clavien-Dindo	Количество пациентов (n,%)
I	4 (14,8%)
II	3 (11,1%)
IIIa	1 (3,7%)
IIIb	2 (7,4%)
IV	2 (7,4%)
Всего	12 (44,4%)

Наиболее частым патогенным штаммом при развитии инфекционных осложнений являлась K.pneumonia. Она определялась в 3 случаях панкреа-

тита/парапанкреатита, 2 случаях несостоятельности анастомоза, в 1 случае панкреатической фистулы grade B. Второе место по встречаемости заняла P.aeruginosa (в 2 случаях панкреатита или парапанкреатита), а третье – резистентные штаммы E. coli, E.faecium, K.oxitoca, определявшиеся при панкреатической фистуле grade B и C (см. рисунок 1).

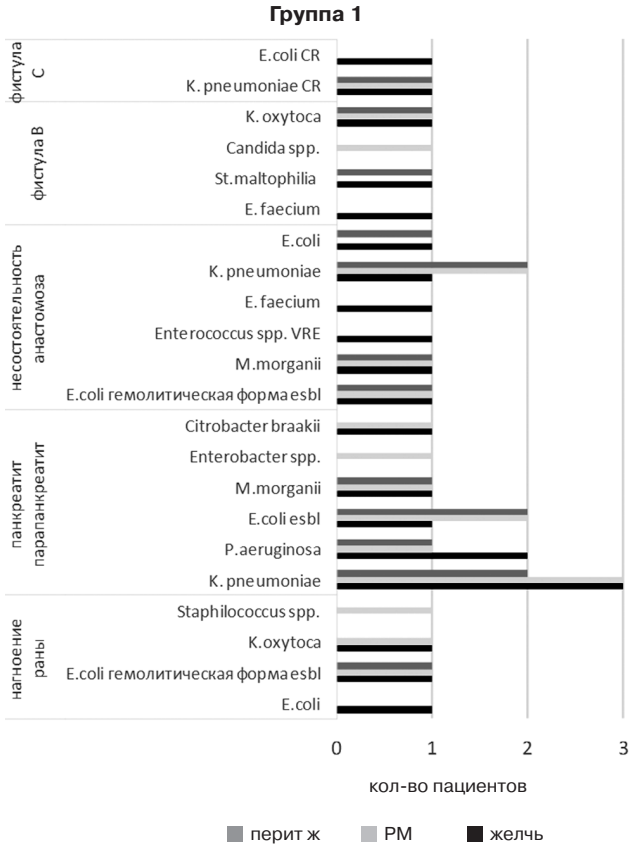


Рис. 1. *Структура микробиологического исследования образцов у пациентов первой группы с выявленными инфекционными осложнениями*

Во второй группе инфекционные осложнения наблюдались у 2 из 16 прооперированных больных (12,5%): у одного пациента образовалось нагноение послеоперационной раны, у другого – панкреатическая фистула класса B. Возможно, развитие ПФ также было связано с выделением из желчи патогенной микрофлоры – Salmonella spp. Данные осложнения по классификации Clavien-Dindo отнесены к 1 классу.

При сравнении инфекционных осложнений анализируемых групп отмечена разница в количестве послеоперационных осложнений, их тяжести, реанимационном и общем койко-дне. Также установлено, что 1 летальный исход был в группе ранее дренированных пациентов (см. таблицу 2).

Из интраоперационного посева желчи у пациентов первой группы УПФ была выделена у 22 пациентов из 27 (81,5%). Чаще всего «высеивались» грамотрицательные энтеробактерии и Enterococcus spp. Следует отметить, что у 18 больных (66,7%) было выявлено более одного условно-патогенного микроорганизма (изолята) при исследовании желчи. Важно сказать, что у 8 из 22 пациентов (36,7%) имелось полное совпадение в бактериальной флоре РМ и желчи, а еще у 8 пациентов (36,7%) – частичное совпадение.

Не менее важным представляется то, что УПФ из первичных посевов перитониальной жидкости при развитии инфекционных осложнений в 100% случаев совпадала с интраоперационными посевами желчи (см. рисунок 1). Наиболее важными возбудителями оказались K.pneumoniae и K.oxytoca – 6 случаев, E.coli – 2, M.morganii – 2, P.aeruginosa – 1, St.maltophilia – 1. Более того, было отмечено что наличие резистентности (ESBL – продуценты бета-лактамаз расширенного спектра, CR – карбапенемрезистентные энтеробактерии) выявлялось у пациентов в перитониальной жидкости, в желчи и в РМ (см. рисунок 2).

Таблица 2.

Структура послеоперационных осложнений и сравнение длительности послеоперационного периода

Оцениваемый показатель	первая группа (n=27)	вторая группа (n=16)
Осложнения, всего:	12	2
панкреатическая фистула тип B	1	1
панкреатическая фистула тип C	1	0
панкреатит+парапанкреатит	4	0
несостоятельность гастроэнтероанастомоза	1	0
несостоятельность желчного анастомоза	1	0
инфицирование п/о раны	4	1
Повторные оперативные вмешательства	4	0
Летальный исход	1	0
К-во дней госпитализации, всего	21,4±7,3	16±4
Количество дней в отделении реанимации и интенсивной терапии, всего	4,7±5,8	2±0

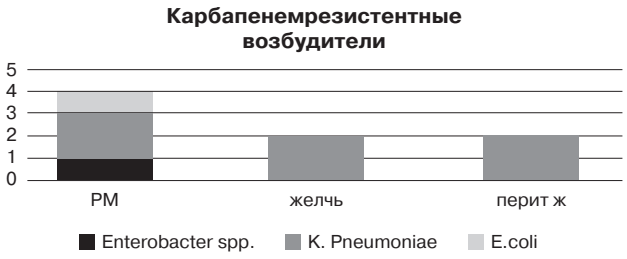


Рис. 2. *Выявляемость генов карбапенемрезистентности в подгруппе пациентов (n=4) первой группы пациентов*

В то же время среди пациентов второй группы, которым в анамнезе выполняли ПДР без дренирования ЖВП, УПФ в желчи была выявлена только у 4 из 16 пациентов (25%), а в ректальном мазке выявлена только у 8 пациентов (50%), Для сравнения: в первой группе УПФ в желчи была выявлена в 81,5% (см. рисунок 3).

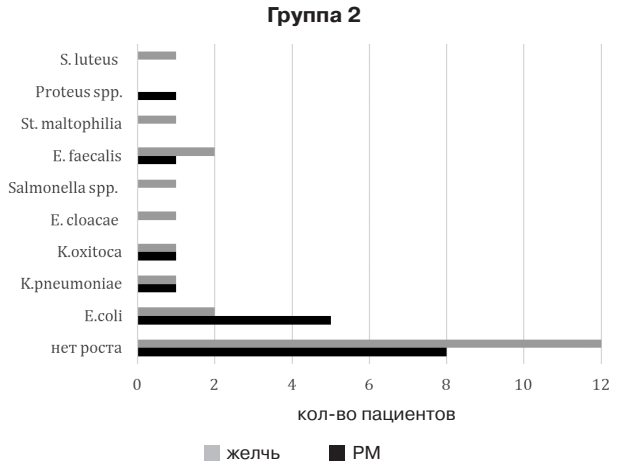


Рис. 3. *Структура выделенных микроорганизмов у пациентов второй группы: РМ – 17 изолятов, желчь – 22 изолята*

При детализации результатов микробиологического исследования первой группы в ректальном мазке только у 3 из 27 больных (11,1%) исследование не выявило роста УПФ (см. рисунок 4). У остальных 24 пациентов суммарно была выделена 61 чистая культура микроорганизмов (изолят), среди которых закономерно преобладала грамотрицательная

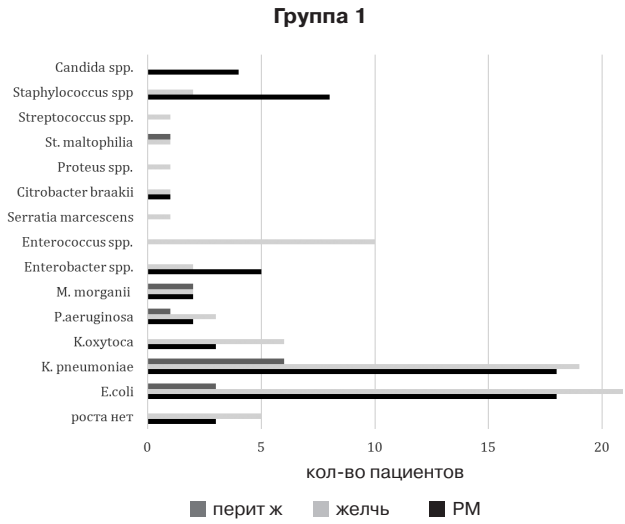


Рис. 4. *Структура выделенных микроорганизмов у пациентов первой группы: РМ – 61 изолятов, желчь – 73 изолята, перитониальная жидкость – 13 изолятов*

микрофлора из семейства энтеробактерии (E.coli, K.pneumonia, Enterobacter spp. и проч.) – 45 из 61 изолята (73,8%). Причем часть из них имела приобретенную резистентность к антибактериальным препаратам: 14 изолятов энтеробактерий (31,1%) были носителями бета-лактамаз расширенного спектра, у 4 изолятов обнаружены карбапенемазы OXA-48, NDM+OXA-48. Кроме того, были выделены P. aeruginosa – 2, M. Morganii – 2, Staphylococcus spp. – 8 (4 из них метициллинрезистентные), Candida spp. – 4.

Также обращает на себя внимание более благоприятный профиль резистентности во второй группе (см. таблицу 3). Общее количество обнаруженных полирезистентных микроорганизмов (MRS – метициллинрезистентные стафилоккоки, VRE – ванкомицинрезистентные энтероккоки, ESBL – продуценты бета-лактамаз расширенного спектра, CR – карбапенемрезистентные) в первой группе было более чем в 5 раз больше, чем во второй (51,3% vs 10%); более того, карбапенемрезистентная УПФ, VRE и MRS обнаружились только в первой группе.

Также среди 9 пациентов из обеих групп с установленными ранними инфекционными ослож-

Таблица 3.

Профиль резистентности микроорганизмов в посевах желчи

Оцениваемый показатель	первая группа (n=27)	вторая группа (n=16)
Желчь интраорперационно (УПФ)	22 (81%)	4 (25%)
Наличие полирезистентных микроорганизмов в желчи (% от всех выделенных микроорганизмов) (MRS*+VRE**+ESBL***+CR****)	51,3% (20 из 39 изолятов)	10% (1 из 10 изолятов)
Наличие CR, всего	6,7% (7 из 89 изолятов)	0% (0 из 19 изолятов)

*MRS – метициллинрезистентные стафилоккоки; **VRE – ванкомицинрезистентные энтероккоки; ***ESBL – продуценты бета-лактамаз расширенного спектра; ****CR – карбапенемрезистентные энтеробактерии.

нениями, требующими длительного применения дренажной трубки, результат посева отделяемого из контрольного дренажа брюшной полости совпадал с результатом интраоперационного посева желчи у 5 больных (55,6%).

Дискуссия

На основании полученных данных можно предположить, что ранние (до 5 суток) послеоперационные инфекционные осложнения у больных после ПДР были связаны преимущественно с контаминацией ЖВП условно-патогенной микрофлорой во время дооперационного дренирования и вялотекущего холангита.

Как показали результаты нашей работы, совпадение РМ и интраоперационного посева желчи полностью идентичны у 36,7%, совпадают на 80% и более – у 36,7% больных. При этом частота инфекционных осложнений после ПДР у больных, которым не проводилось дренирование ЖВП на догоспитальном этапе, была значительно ниже – 6,3% против 44,4%. Следовательно, при обсуждении тактики лечения больных, готовящихся к ПДР, необходимо на дооперационном этапе выполнять ректальный мазок в качестве скрининга. Он может служить источником информации о предполагаемом возбудителе инфекционного процесса до оперативного вмешательства, что позволит своевременно назначать направленную антибактериальную профилактику/терапию.

Например, некоторые авторы отмечают, что наличие инфекции желчевыводящих протоков рода Enterococcus и Enterobacter у пациентов, перенесших ПДР, достоверно повышает вероятность развития послеоперационных инфекций, но не увеличивает послеоперационную летальность [11].

Терапия, подобранная своевременно и с учетом индивидуальной чувствительности, может значительно снизить риски развития не только ранних, но и поздних инфекционных осложнений, облегчить фармакоэкономические последствия для лечебно-профилактических учреждений, а также прервать дальнейшую селекцию резистентных микроорганизмов вследствие необоснованного применения антибиотиков широкого спектра, в т.ч. карбапенемов [12–17].

Обсуждаются методы снижения рисков контаминации ЖВП при проведении дренирования за счет эрадикации условно-патогенных микроорганизмов из ЖКТ препаратом типа рифаксимин перед дренированием ЖВП. Однако при данной стратегии сохраняется риск «смены» нормальной микрофлоры кишечника на госпитальные полирезистентные штаммы условно-патогенных микроорганизмов, а те, в свою очередь, могут «заселять» желчное дерево после дренирования, особенно посредством эндоскопического ретроградного стентирования [18–20].

Заключение

Можно констатировать, что группа пациентов после дренирования ЖВП потенциально более подвержена осложнениям. Это объясняется персистирующим вялотекущим холангитом. Ректальный мазок, выполненный перед ПДР с целью выявления госпитальных штаммов условно-патогенных микроорганизмов, может послужить предиктором для подбора адекватной антибиотикопрофилактики или своевременной антибактериальной терапии при развитии инфекционных осложнений. Проведение стандартной антибактериальной профилактики со сменой препарата по результатам посева желчи поможет найти разумный баланс между инфекционной безопасностью для пациента и опасностью формирования резистентных штаммов госпитальных микроорганизмов.

Список литературы

1. *Райн В.Ю., Кислицин Д.П., Чернов А.А., Букирь В.В.* Ранние билиарные осложнения панкреатодуоденальной резекции // Анналы хирургической гепатологии. – 2021. Т. 26, № 4. – С. 114–119.

2. *Malgras B., Duron S., Gaujoux S., Dokmak S., Aussilhou B., Rebours V., Palazzo M., Belghiti J., Sauvanet A.* Early biliary complications following pancreaticoduodenectomy: prevalence and risk factors // HPB (Oxford). – 2016 Apr. – Vol. 18, № 4. – P. 367-74.

3. *Schneider M., Hackert T., Strobel O., Büchler M.W.* Technical advances in surgery for pancreatic cancer // Br J Surg. – 2021 Jul 23. – Vol. 108, № 7. – P. 777–785.

4. *Bassi C., Dervenis C., Butturini G., Fingerhut A., Yeo C., Izbicki J., Neoptolemos J., Sarr M., Traverso W., Buchler M.* International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition // Surgery. – 2005 Jul. – Vol. 138, № 1. – P. 8–13.

5. *Itoyama R., Okabe H., Yamashita Y.I., Kitamura F., Uemura N., Nakao Y., Yusa T., Imai K., Hayashi H., Baba H.* Intraoperative bile culture helps choosing antibiotics in pancreaticoduodenectomy: Mechanistic profiling study of complex rink between bacterobilia and postoperative complications // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2021 Dec. – Vol. 28, № 12. – P. 1107–1114.

6. *Krüger C.M., Adam U., Adam T., Kramer A., Heidecke C.D., Makowiec F., Riediger H.* Bacterobilia in pancreatic surgery-conclusions for perioperative antibiotic prophylaxis // World J Gastroenterol. – 2019 Nov 7. – Vol. 25, № 41. – P. 6238–6247.

7. *Курсенко Р.В., Трушин А.А., Зайцев Д.А., Вервекин И.В., Свечкова А.А., Беляев М.А., Захаренко А.А.* Роль бактериохолии в развитии инфекционных осложнений панкреатодуоденальной резекции // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 117–124.

8. *Sivaraj S.M., Vimalraj V., Saravanaboopathy P., Rajendran S., Jeswanth S., Ravichandran P., Vennilla R., Surendran R.* Is bactibilia a predictor of poor outcome of pancreaticoduodenectomy? // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2010 Feb. – Vol. 9, № 1. – P. 65-8.

9. *Coppola A., La Vaccara V., Farolfi T., Fiore M., Cascone C., Ramella S., Spoto S., Ciccozzi M., Angeletti S., Coppola R., Caputo D.* Different Biliary Microbial Flora Influence Type of Complications after Pancreaticoduodenectomy: A Single Center Retrospective Analysis // J Clin Med. – 2021 May 18. – Vol. 10, № 10. – P. 2180.

10. *Zhang P., Wang Q., Zhou C., Zhang F., Gao X., Tenover F.C., Tang Y.W., Wang H.* A Pooling Strategy for Detecting Carbapenem Resistance Genes by the Xpert Carba-R Test in Rectal Swab Specimens // J Clin Microbiol. – 2022 Dec 21. – Vol. 60, № 12. – P. e0118122.

11. *Maatman T.K., Weber D.J., Qureshi B., Ceppa E.P., Nakeeb A., Schmidt C.M., ... House M.G.* (2019). Does the Microbiology of Bactibilia Drive Postoperative Complications After Pancreatoduodenectomy? // Journal of Gastrointestinal Surgery.

12. *Le Bot A., Sokal A., Choquet A., Maire F., Fantin B., Sauvanet A., de Lastours V.* Clinical and microbiological characteristics of reflux cholangitis following bilio-enteric anastomosis // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2022 Aug. – Vol. 41, № 8. – P. 1139–1143.

13. *Grizas S., Stakyte M., Kincius M., Barauskas G., Pundzius J.* Etiology of bile infection and its association with postoperative complications following pancreatoduodenectomy // Medicina (Kaunas). – 2005. – Vol. 41, № 5. – P. 386-91.

14. *Mintziras I., Maurer E., Kanngiesser V., Lohoff M., Bartsch D.K.* Preoperative Bacterobilia Is an Independent Risk Factor of SSIs after Partial PD // Dig Surg. – 2020. – Vol. 37, № 5. – P. 428–435.

15. *Malgras B., Duron S., Gaujoux S., Dokmak S., Aussilhou B., Rebours V, et al (2016)* Early biliary complications following pancreaticoduodenectomy: prevalence and risk factors // HPB 18. – P. 367–374.

16. *Vaishnavi C., Samanta J., Kochhar R.* Characterization of biofilms in biliary stents and potential factors involved in occlusion // World J Gastroenterol. – 2018 Jan 7. – Vol. 24, № 1. – P. 112–123.

17. *Ramacciato G., Mercantini P., Petrucciani N., Nigri G.R., Kazemi A., Muroni M., Del Gaudio M., Balesh A., Cescon M., Cucchetti A., Ravaioli M.* Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review // Am Surg. – 2011 Mar. – Vol. 77, № 3. – P. 257-69.

18. *Iida H., Maehira H., Mori H., Tani M.* Serum procalcitonin as a predictor of infectious complications after pancreaticoduodenectomy: review of the literature and our experience // Surg Today. – 2020 Feb. – Vol. 50, № 2. – P. 87–96.

19. *Zong K., Peng D., Jiang P., Li Y., Cao Z., Wu Z., Mou T., Huang Z., Shen A., Wu Z., Zhou B.* Derivation and validation of a novel preoperative risk prediction model for surgical site infection in pancreaticoduodenectomy and comparison of preoperative antibiotics with different risk stratifications in retrospective cohort // J Hosp Infect. – 2023 Sep. – Vol. 139. – P. 228–237.

20. *Coppola A., La Vaccara V., Caggiati L., Carbone L., Spoto S., Ciccozzi M., Angeletti S., Coppola R., Caputo D.* Utility of preoperative systemic inflammatory biomarkers in predicting postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: Literature review and single center experience // World J Gastrointest Surg. – 2021 Oct 27. – Vol. 13, № 10. – P. 1216–1225.

References

1. [*Rajn V.YU., Kislicin D.P., CHernov A.A., Bukir' V.V.* Rannie biliarnye oslozhneniya pankreatoduodenal'noj rezekcii. Annaly hirurgicheskoj gepatologii. 2021; 26(4): 114-119 (In Russ)].

2. *Malgras B., Duron S., Gaujoux S., Dokmak S., Aussilhou B., Rebours V., Palazzo M., Belghiti J., Sauvanet A.* Early biliary complications following pancreaticoduodenectomy: prevalence and risk factors. HPB (Oxford). 2016 Apr; 18(4): 367-74.

3. *Schneider M., Hackert T., Strobel O., Büchler M.W.* Technical advances in surgery for pancreatic cancer. Br J Surg. 2021 Jul 23; 108(7): 777-785. Doi: 10.1093/bjs/znab133. PMID: 34046668.

4. *Bassi C., Dervenis C., Butturini G., Fingerhut A., Yeo C., Izbicki J., Neoptolemos J., Sarr M., Traverso W., Buchler M.* International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery. 2005 Jul; 138(1): 8-13. Doi: 10.1016/j.surg.2005.05.001. PMID: 16003309.

5. *Itoyama R., Okabe H., Yamashita Y.I., Kitamura F., Uemura N., Nakao Y., Yusa T., Imai K., Hayashi H., Baba H.* Intraoperative bile culture helps choosing antibiotics in pancreaticoduodenectomy: Mechanistic profiling study of complex rink between bacterobilia and postoperative complications. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2021 Dec; 28(12): 1107-1114. Doi: 10.1002/jhbp.887. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33453135.

6. *Krüger C.M., Adam U., Adam T., Kramer A., Heidecke C.D., Makowiec F., Riediger H.* Bacterobilia in pancreatic surgery-conclusions for perioperative antibiotic prophylaxis. World J Gastroenterol. 2019 Nov 7; 25(41): 6238-6247. Doi: 10.3748/wjg.v25.i41.6238. PMID: 31749594; PMCID: PMC6848011.

7. [*Kursenko R.V., Trushin A.A., Zajcev D.A., Vervekin I.V., Svechkova A.A., Belyaev M.A., Zaharenko A.A.* Rol' bakterioholii v razvitii infekcionnyh oslozhnenij pankreatoduodenal'noj rezekcii. Annaly hirurgicheskoj gepatologii. 2022; 27(4): 117-124 (In Russ)].

8. *Sivaraj S.M., Vimalraj V., Saravanaboopathy P., Rajendran S., Jeswanth S., Ravichandran P., Vennilla R., Surendran R.* Is bactibilia a predictor of poor outcome of pancreaticoduodenectomy? Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2010 Feb; 9(1): 65-8. PMID: 20133232.

9. *Coppola A., La Vaccara V., Farolfi T., Fiore M., Cascone C., Ramella S., Spoto S., Ciccozzi M., Angeletti S., Coppola R., Caputo D.* Different Biliary Microbial Flora Influence Type of Complications after Pancreaticoduodenectomy: A Single Center Retrospective Analysis. J Clin Med. 2021 May 18; 10(10): 2180. Doi: 10.3390/jcm10102180. PMID: 34070003; PMCID: PMC8157867.

10. . *Zhang P., Wang Q., Zhou C., Zhang F., Gao X., Tenover F.C., Tang Y.W., Wang H.* A Pooling Strategy for Detecting Carbapenem Resistance Genes by the Xpert Carba-R Test in Rectal Swab Specimens. J Clin Microbiol. 2022 Dec 21; 60(12): e0118122. Doi: 10.1128/jcm.01181-22. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36374075; PMCID: PMC9769799.

11. *Maatman T.K., Weber D.J., Qureshi B., Ceppa E.P., Nakeeb A., Schmidt C.M., ... House M.G.* (2019). Does the Microbiology of Bactibilia Drive Postoperative Complications After Pancreatoduodenectomy? Journal of Gastrointestinal Surgery. Doi:10.1007/s11605-019-04432-5.

12. *Le Bot A., Sokal A., Choquet A., Maire F., Fantin B., Sauvanet A., de Lastours V.* Clinical and microbiological characteristics of reflux cholangitis following bilio-enteric anastomosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022 Aug; 41(8): 1139-1143. Doi: 10.1007/s10096-022-04468-7. Epub 2022 Jul 18. PMID: 35851931.

13. *Grizas S., Stakyte M., Kincius M., Barauskas G., Pundzius J.* Etiology of bile infection and its association with postoperative complications following pancreatoduodenectomy. Medicina (Kaunas). 2005; 41(5): 386-91. PMID: 15947522.

14. *Mintziras I., Maurer E., Kanngiesser V., Lohoff M., Bartsch D.K.* Preoperative Bacterobilia Is an Independent Risk Factor of SSIs after Partial PD. Dig Surg. 2020; 37(5): 428-435. Doi: 10.1159/000508127. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32541151.

15. *Malgras B., Duron S., Gaujoux S., Dokmak S., Aussilhou B., Rebours V, et al (2016)* Early biliary complications following pancreaticoduodenectomy: prevalence and risk factors. HPB 18: 367-374. Doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.012 – DOI - PubMed - PMC.

16. *Vaishnavi C., Samanta J., Kochhar R.* Characterization of biofilms in biliary stents and potential factors involved in occlusion. World J Gastroenterol. 2018 Jan 7; 24(1): 112-123. Doi: 10.3748/wjg.v24.i1.112. PMID: 29358888; PMCID: PMC5757116.

17. *Ramacciato G., Mercantini P., Petrucciani N., Nigri G.R., Kazemi A., Muroni M., Del Gaudio M., Balesh A., Cescon M., Cucchetti A., Ravaioli M.* Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review. Am Surg. 2011 Mar; 77(3): 257-69. PMID: 21375833.

18. *Iida H., Maehira H., Mori H., Tani M.* Serum procalcitonin as a predictor of infectious complications after pancreaticoduodenectomy: review of the literature and our experience. Surg Today. 2020 Feb; 50(2): 87-96. Doi: 10.1007/s00595-019-01811-y. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30993454.

19. *Zong K., Peng D., Jiang P., Li Y., Cao Z., Wu Z., Mou T., Huang Z., Shen A., Wu Z., Zhou B.* Derivation and validation of a novel preoperative risk prediction model for surgical site infection in pancreaticoduodenectomy and comparison of preoperative antibiotics with different risk stratifications in retrospective cohort. J Hosp Infect. 2023 Sep; 139: 228-237. Doi: 10.1016/j.jhin.2023.07.001. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37459915.

20. *Coppola A., La Vaccara V., Caggiati L., Carbone L., Spoto S., Ciccozzi M., Angeletti S., Coppola R., Caputo D.* Utility of preoperative systemic inflammatory biomarkers in predicting postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: Literature review and single center experience. World J Gastrointest Surg. 2021 Oct 27; 13(10): 1216-1225. Doi: 10.4240/wjgs.v13.i10.1216. PMID: 34754389; PMCID: PMC8554715.

© К.А. Румянцева и др., 2024
УДК 616.832.9-006-033.2
ББК 55.694.627-36
DOI: 10.31917/2504344

ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА – КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

К.А. Румянцева[1], А.В. Семенов[1], М.Е. Ерошенко[1], Л.В. Штан[1], В.А. Чубенко[1,3], В.М. Моисеенко[1,3], Я.Б. Скиба[2], А.Ю. Полушин[2]

LEPTOMENINGEAL METASTASES IN A REAL-LIFE SETTING OF AN ONCOLOGY CENTER – CLINICAL PRESENTATION AND NEUROIMAGING FEATURES

К.А. Румянцева[1]
Врач-невролог отделения нейроонкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А.
ORCID: 0000-0002-3963-2393.

А.В. Семенов[1]
Врач-нейрохирург, заведующий отделением нейроонкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0009-0000-4940-1639.

М.Е. Ерошенко[1]
Кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, отделения нейроонкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0002-8832-4872.

Л.В. Штан[1]
Врач клинической лабораторной диагностики лаборатории цитологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0009-0000-9813-3482.

В.А. Чубенко[1,3]
Кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) солидных опухолей ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0001-6644-6687.

В.М. Моисеенко[1,3]
Директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ.
Scopus Author ID: 6603976335.

Я.Б. Скиба[2]
Кандидат медицинских наук, врач-невролог НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.
197022, ул. Льва Толстого, 6-8.
ORCID: 0000-0003-1955-1032.

А.Ю. Полушин[2]
Кандидат медицинских наук, врач-невролог, руководитель отделения химиотерапии и ТКМ при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, заведующий научно-исследовательской лабораторией нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
ORCID: 0000-0001-8699-2482.

K.A. Rumiantseva[1]
Neurologist, Neuro-Oncology Department of 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.
ORCID: 0000-0002-3963-2393.

[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 «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

[3] Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Медико-социальный институт» (Санкт-Петербург, Россия)

A.V. Semenov[1]
Neurosurgeon, Head of Neuro-Oncology department of St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
ORCID: 0009-0000-4940-1639.
semenov1978@mail.ru
M.E. Erosbenko[1]
Candidate of science in Medicine, neurosurgeon, Neuro-Oncology department of St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
ORCID: 0000-0002-8832-4872.
L.V. Sbtan[1]
Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Cytology Department of St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
ORCID: 0009-0000-9813-3482.
V.A. Chubenko[1,3]
Head, Oncological Chemotherapy (Anti-Tumour Drug Therapy) Department N2, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
Candidate of Science in Medicine.
ORCID: 0000-0001-6644-6687.
V.M. Moiseenko[1,3]
Director, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov». Doctor of Science in Medicine, Professor. Honored Doctor of the Russian Federation, Corresponding member of Russian Academy of Science.
Scopus Author ID: 6603976335
Ia.B. Skiba[2]
Neurologist, research associate, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Candidate of science in Medicine, 197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8.
ORCID: 0000-0003-1955-1032.
A.Yu. Polushin[2]
Head of the Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Associate Professor, Department of Neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
ORCID: 0000-0001-8699-2482.

Неврологические осложнения онкологических заболеваний продолжают оставаться значительной проблемой, влияя на выживаемость и качество жизни пациентов.

Цель. Проанализировать вариабельность клинических проявлений лептоменингеального метастазирования (ЛММ) с учетом цитологических и нейровизуализационных характеристик поражения нервной системы, а также выявить статистически значимые различия между пациентами с I и II типами ЛММ.

Материалы и методы. Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование, проведенное на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи им. Н.П. Напалкова» в 2021–2023 гг. Пациенты были распределены на 2 группы по типу ЛММ в соответствии с действующими рекомендациями EANO-ESMO. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS 23.0.

Результаты. В указанный период наблюдений диагноз ЛММ был верифицирован у 51 больного, большинство из которых имели солидные опухоли (n=47; 92,1%). Пациенты преимущественно страдали от рака молочной железы (n=16; 31,4%), рака легких (n=14; 27,5%) и меланомы (n=6; 11,8%). I тип ЛММ был диагностирован в 21 случае (n=21; 41,2%), II тип ЛММ – в 30 (n=30; 58,8%). При сравнении особенностей неврологических проявлений у пациентов с ЛММ I и II типов достоверные различия были подтверждены для следующих параметров: поражение периферической нервной системы (p=0,003), краниальная невропатия (p=0,001), угнетение сознания (p=0,009) и нарушение речи (p=0,02) которые в данной выборке достоверно чаще встречались у пациентов с I типом. Итоговое распределение пациентов по рентгенологическим категориям ЛММ выглядело следующим образом: пациенты с ЛММ категории A (n=22; 43,1%), категории B (n=6; 11,7%), категории C (n=15; 29,4%), категории D (n=8; 15,7%). При этом у пациентов с I типом ЛММ значимо чаще встречалась категория D.

Заключение. Принимая во внимание разнообразие проявлений ЛММ, проведенный анализ подчеркивает значимость ранней диагностики и индивидуализированного подхода к каждому клиническому случаю. Выполненное исследование демонстрирует, что несмотря на существующие диагностические критерии, значительное число пациентов может иметь нетипичные симптомы. Данная работа создает базу для последующих исследований, направленных на более глубокое понимание данного заболевания и разработку эффективных методов диагностики для данной группы пациентов.

Конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Ключевые слова: *неопластический менингит, лептоменингеальное метастазирование, вторичное поражение оболочек головного и спинного мозга.*

Neurological complications of oncological diseases remain a significant problem, affecting patient survival and quality of life.

Objective: To analyze the variability of clinical features in patients with leptomeningeal metastasis (LMM), considering the cytological and neuroimaging characteristics of nervous system involvement; to identify statistically significant differences between patients with type I and type II LMM.

Materials and Methods. In this single-center retrospective cohort study, we retrieved clinical, neuroimaging, and laboratory (including cerebrospinal fluid findings) data for 51 patients receiving care for solid tumors and hematological malignancies at our institution between 2021 and 2023. Patients were stratified into two groups, according to leptomeningeal disease type, as stated in the EANO-ESMO recommendations. Statistical analysis was performed by means of SPSS 23.0.

Results. During the observation period, the diagnosis of leptomeningeal metastasis (LMM) was verified in 51 patients, the majority of whom had solid tumors (n=47; 92.1%). Most patients suffered from breast cancer (n=16; 31.4%), lung cancer (n=14; 27.5%), and melanoma (n=6; 11.8%). Type I LMM was diagnosed in 21 cases (n=21; 41.2%), while type II LMM was diagnosed in 30 cases (n=30; 58.8%). When comparing clinical features in patients with type I and type II LMM, statistically significant differences were confirmed for the following parameters: peripheral nervous system involvement (p=0.003), cranial neuropathy (p=0.001), altered consciousness (p=0.009), and speech impairment (p=0.02), which were significantly more frequent in patients with type I LMM in this cohort. The final distribution of patients across radiological categories of LMM was as follows: category A (n=22; 43.1%), category B (n=6; 11.7%), category C (n=15; 29.4%), and category D (n=8; 15.7%). Notably, patients with type I LMM had a significantly higher occurrence of category D.

Conclusion. The analysis emphasizes the importance of early diagnosis and a personalized approach to each clinical case, taking into account the diversity of manifestations of leptomeningeal metastasis (LMM). The study demonstrates that, despite existing diagnostic criteria, a significant number of patients may present atypical symptoms. This work provides a basis for further research aimed at gaining a deeper understanding of this disease and developing effective diagnostic methods for this patient group.

Conflict of interest. This study had no sponsorship. Authors declare no conflict of interest. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

Key words: *neoplastic meningitis, leptomeningeal metastases, secondary leptomeningeal lesions.*

Введение

Неврологические осложнения могут значимо влиять на выживаемость и качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями [1, 2]. Лептоменингеальное метастазирование – одно из наиболее грозных осложнений опухолевого процесса, развивающееся вследствие вторичного поражения оболочек головного и/или спинного мозга. В подавляющем большинстве случаев подтверждение вторичной диссеминации опухоли по оболочкам ассоциировано с неблагоприятным прогнозом для пациента [3]. Согласно литературным данным, частота выявления ЛММ значительно варьирует в зависимости от исследуемой популяции пациентов, периода, охватываемого ретроспективным анализом, продолжительности наблюдения за пациентами, реализованного диагностического алгоритма, а также от выбранных исследователями критериев диагностики ЛММ [4]. Так, если в публикациях 2000-х гг. частота выявления вторичного поражения оболочек у пациентов с солидными опухолями составляла 1–5% [5–7], то в более поздних исследованиях чаще встречаются данные о подтверждении ЛММ у 5–15% больных [8–10]. Данная тенденция роста может быть обусловлена увеличением продолжительности общей выживаемости пациентов на фоне более широкого применения иммунной и таргетной терапии при лечении основного заболевания, использованием более информативных протоколов нейровизуализации, а также применением новых методик исследования ликвора [11].

Актуальность проблемы раннего выявления вторичного поражения оболочек головного и/или спинного мозга обусловлена тем, что на сегодняшний день есть возможность проводить пациентам не только стандартный протокол интратекальной химиотерапии и радиотерапевтического лечения, но и применять ингибиторы контрольных точек, достигая улучшенных результатов [12–14]. Кроме того, попытки опираться на понятие «типичной» клинической картины упираются в многообразие проявлений ЛММ [15], а анализ диагностических методов, используемых для его выявления, показывают недостаточно высокую чувствительность и специфичность [16]. Поэтому появление любых впервые возникших неврологических жалоб – например, эпилептических приступов или головной боли (а это часто встречающиеся осложнения не только при ЛММ, но и в целом при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями), должно служить поводом для диагностического поиска [17, 18].

Европейская Ассоциация Нейроонкологии – Европейского Общества медицинской онкологии (EANO – ESMO) разработала и опубликовала алгоритм постановки диагноза и выбора дальнейшей тактики лечения, основанный на данных неврологического осмотра, нейровизуализации и цитологического исследования ликвора [19] (см. таблицу 1). Выделяют лептоменингеальное поражение I типа – подтвержденный диагноз и II типа – вероятный/возможный. Согласно данному руководству, подтвержденным диагнозом ЛММ можно считать случаи с положительными результатами цитологического исследования ликвора. Вероятным ЛММ признаются случаи имеющейся клинической картины мультифокального поражения нервной системы в сочетании с данными нейровизуализации у пациента с известным онкологическим заболеванием.

Возможным ЛММ, в свою очередь, считаются случаи, выявленные по данным МРТ, без характерной клинической картины. Также эта классификация подразделяет типы ЛММ по характеру накопления контрастного вещества на 4 категории: A – только линейное накопление контраста, B – только нодулярный тип накопления, C – комбинированное накопление, D – отсутствие видимого накопления контрастного вещества с косвенными признаками окклюзионной гидроцефалии.

Цель исследования

Провести анализ клинической вариабельности проявлений ЛММ в зависимости от цитологических и нейровизуализационных особенностей поражения нервной системы, и определить возможные достоверные различия у пациентов с I и II типами поражения.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование включались пациенты старше 18 лет, у которых было диагностировано онкологическое заболевание (исключая первичные опухоли ЦНС) и которые получали амбулаторное или стационарное лечение в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи им. Н.П. Напалкова» в 2021–2023 гг. Пациенты соответствовали критериям постановки диагноза ЛММ согласно консенсусу EANO-ESMO [19] (см. табл. 1).

Проводился анализ следующих показателей: возраст, пол, первичное онкологическое заболевание, жалобы пациентов, выявленные при осмотре неврологические синдромы, данные лучевой диагностики, исследование ликвора, данные вскрытия или морфологического исследования биоптата (при наличии такового). Исследование ликвора включало в себя общий анализ с определением цитоза, общего белка, хлоридов, глюкозы и цитологическое исследование с определением наличия опухолевых клеток в центрифугированном клеточном осадке (с использованием методики Cytospin – на аппарате Thermo scientific Cytospin 4). Стандартный протокол лучевой диагностики включал в себя выполнение магнитно-резонансной томографии с расширенным перечнем последовательностей (на аппарате Siemens Magneton Vario A Tim system T-class 3T – T2WI, T2Tirm, T1WI, T1WI+C, SWI, DWI, ADC, Tirm+C) с контрастным усилением Гадовист и/или компьютерной томографии головного мозга с контрастным усилением (на аппарате Philips Ingenuity CT, 128 срезов, контрастное усиление препаратом Рингаскан-350, объем болюса 100 мл). Статистический анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 23.0. Определение частоты встречаемости исследуемых параметров проводилось с помощью инструментов описательной статистики. Для сравнения частоты встречаемости признаков в двух группах использовался точный тест Фишера.

Результаты

Характеристика пациентов

В указанный период наблюдений диагноз ЛММ был верифицирован у 51 пациента, большинство из которых имели солидные опухоли (n=47; 92,1%). Средний возраст пациентов составил 57 лет (min 29 лет; max – 82 года; медиана возраста – 53 года), женщины составили большинство исследуемых (n=30; 58,8%). Большинство пациентов, как показано в таблице 2, страдали от рака молочной железы (n=16; 31,4%), рака легких (n=14; 27,5%) и меланомы (n=6; 11,8%). I тип ЛММ был диагностирован в 21 случае (41,2%), II тип ЛММ – в 30 (58,8%).

Подавляющее большинство пациентов (92,2%) предъявляли разнообразные жалобы. Тех, у кого был диагностирован I тип ЛММ, было 18 (38,3%); больных со II типом – 29 (61,7%). Не предъявляли жалоб (по причине имевшегося угнетения сознания) 4 пациента (7,8%). Чаще всего пациенты жаловались на: общую слабость (n=46; 97,9%), головную боль (n=44; 89,4%), боль в спине (n=20; 42,6%), головокружение (n=35; 74,5%), слабость в конечностях (n=33; 70,2%) и нарушение походки (n=34; 72,3%) (данные обобщены в таблице 3). При этом жалобы на боль в спине (точнее, в нижней части спины), выпадение чувствительности, тошноту и системное головокружение значительно чаще встречались у пациентов с I типом ЛММ.

Клинические признаки поражения центральной нервной системы отмечались в подавляющем большинстве случаев – у 49 больных (96,1%). Признаки поражения периферической нервной системы были

Таблица 1.

Тип ЛММ	Критерии диагностики
ЛММ I типа (достоверный)	Наличие подтверждающих данных цитологического исследования ликвора или гистологической верификации
ЛММ II типа:	Диагностика на основе клинико-рентгенологических данных
Вероятный ЛММ	Соответствующая клиническая картина и подтверждающие данные лучевой диагностики
Возможный ЛММ	Только клиническая картина или данные нейровизуализации, соответствующие проявлениям ЛММ

Таблица 2.

Обзорная характеристика пациентов

Вид первичной опухоли	Число пациентов n (%)
Солидные опухоли	47 (92,2%)
Аденокарцинома молочной железы	16 (31,4%)
Аденокарцинома легкого	14 (27,5%)
Онкоурология	4 (7,8%)
Рак почки	1 (1,96%)
Уротелиальная карцинома	1 (1.96%)
Аденокарцинома предстательной железы	2 (3,92%)
Меланома	6 (11,8%)
Иное	7 (13,7%)
Аденокарцинома шейки матки	3 (5,8%)
Аденокарцинома желудка	1(1,96%)
Аденокарцинома поджелудочной железы	1 (1,96%)
Нейроэндокринная опухоль	2 (3,92%)
ЗНО системы крови	
Лимфома (диффузная В-клеточная)	4 (7,8%)

Таблица 3.

Характеристика предъявляемых пациентами жалоб

Жалоба	Всего, n (%)	I тип ЛММ, (% от I типа)	II тип ЛММ, (% от II типа)	Значимость различий, p<0,05
Головная боль	42 (89,4%)	18 (100%)	24 (82,7%)	0,14
Боль в спине	20 (42,6%)	12 (66,6%)	8 (27,5%)	**0,01**
Боль в шее	10 (21,3%)	5 (27,7%)	5 (17,2)	0,3
Боль в грудном отделе	3 (6,4%)	2 (11,1%)	1 (3,4%)	0,54
Боль в пояснице	11 (23,4%)	8 (47,9%)	3 (10,3%)	**0,01**
Боль в конечностях	9 (19,1%)	5 (27,7%)	4 (13,8%)	0,27
Эпизоды потери сознания	19 (40,4%)	7 (38,9%)	12 (41,4%)	1
Синкопы	10 (21,3%)	4 (22,2%)	6 (20,6%)	1
Острые симптоматические приступы	10 (21,3%)	3 (16,7%)	7 (24,1%)	0,7
Слабость в конечностях	33 (70,2%)	15 (83,3%)	18 (62,1%)	0,19
Нарушения чувствительности	16 (34%)	11 (61,1%)	5 (17,2)	**0,004**
Снижение	11 (23,4%)	8 (44,4%)	3 (10,3%)	**0,012**
Избыточное усиление	5 (10,6%)	2 (11,1%)	3 (10,3%)	1
Головокружение	35 (74,5%)	16 (88,9%)	19 (65,5%)	0,095
Системное	7 (14,9%)	6 (33,3%)	1 (3,4%)	**0,009**
Несистемное	28 (59,6%)	10 (55,5%)	18 (62%)	0,76
Тошнота	23 (48,9%)	13 (72,2%)	10 (34,4%)	**0,01**
Свето/звукобоязнь	6 (12,8%)	3 (16,7%)	3 (10,3%)	0,06
Сонливость	18 (38,3%)	9 (50%)	9 (31%)	0,22
Общая слабость	46 (97,9%)	18 (100%)	28 (96,5%)	1
Заторможенность	20 (42,6%)	8 (44,4%)	12 (41,4)	1
Пониженное настроение	11 (23,4%)	2 (11,1%)	9 (31%)	0,17
Снижение памяти/внимания	14 (29,8%)	3 (16,7%)	11 (37,9%)	0,19
Нарушение походки	34 (72,3%)	15 (83,3%)	19 (65,5%)	0,31
Обманы восприятия	7 (14,9%)	3 (16,7%)	4 (13,8%)	1

Таблица 4.

Характеристика выявленных клинических синдромов

Клинический синдром	Всего, n (%)	I тип ЛММ, (% от I типа)	II тип ЛММ, (% от II типа)	p (<0,05)
Менингеальный синдром	23 (45,1%)	12 (57,1%)	11 (36,7%)	0,16
Поражение ПНС	31 (60,8%)	18 (85,7%)	13 (43,3%)	**0,003**
Краниальная невропатия	24 (47,1%)	16 (76,2%)	8 (26,7%)	**0,001**
Радикулопатия	9 (17,6%)	6 (28,6%)	3 (10%)	0,13
Полинейропатия	7 (13,7%)	3 (14,3%)	4 (13,3%)	1,0
Поражение ЦНС	49 (96,1%)	21 (100%)	28 (93,3%)	0,5
Угнетение сознания	18 (35,3%)	12 (57,1%)	6 (20%)	**0,009**
ОВСЭП*	15 (29,4%)	5 (23,8%)	10 (33,3%)	0,5
Мозжечковый синдром	26 (51%)	12 (57,1%)	14 (46,7%)	0,57
Пирамидный синдром	23 (45,1%)	13 (61,9%)	10 (33,3%)	**0,05**
Когнитивный дефицит	24 (47,1%)	8 (38%)	16 (53,3%)	0,39
Изменения психики	9 (17,6%)	3 (14,3%)	6 (20%)	0,7
Нарушение речи	19 (37,3%)	12 (57,1%)	7 (23,3%)	**0,02**
Тазовые расстройства	15 (29,4%)	9 (42,8%)	6 (20%)	0,11

*ОВСЭП – остро возникший симптоматический эпилептический приступ.

отмечены у 31 (60,8%), мозжечкового синдрома – у 26 (51%), краниальные невропатии обнаружились у 24 (47,1%), синдром нарушения высших психических функций (когнитивные нарушения) – также у 24 (47,1%). В то же время менингеальный синдром (n=23; 45,1%) и остро возникшие симптоматические эпилептические приступы (n=15; 29,4%) встречались реже ожидаемого (см. табл. 4). Сравнение специфики неврологических проявлений у пациентов с ЛММ I и II типов показало, что параметры «поражение периферической нервной системы, краниальная невропатия, угнетение сознания, пирамидный синдром и нарушение речи» в данной выборке значимо чаще встречались у пациентов с I типом.

Данные инструментальной и лабораторной диагностики

Люмбальная пункция (при отсутствии противопоказаний и наличии полученного от пациента согласия) была выполнена 21 пациенту (41,17%). После этого было проведено цитологическое исследование ликвора, которое позволило выявить опухолевые клетки у 13 больных (63,6%). Примеры цитологического исследования ликвора представлены на рис. 1. При этом отдельным пациентам пункция выполнялась повторно и положительный результат мог быть достигнут лишь при второй (у 4 больных) или даже третьей (у 1 больного) попытке. По различным причинам (в том числе из-за отказа пациента или его

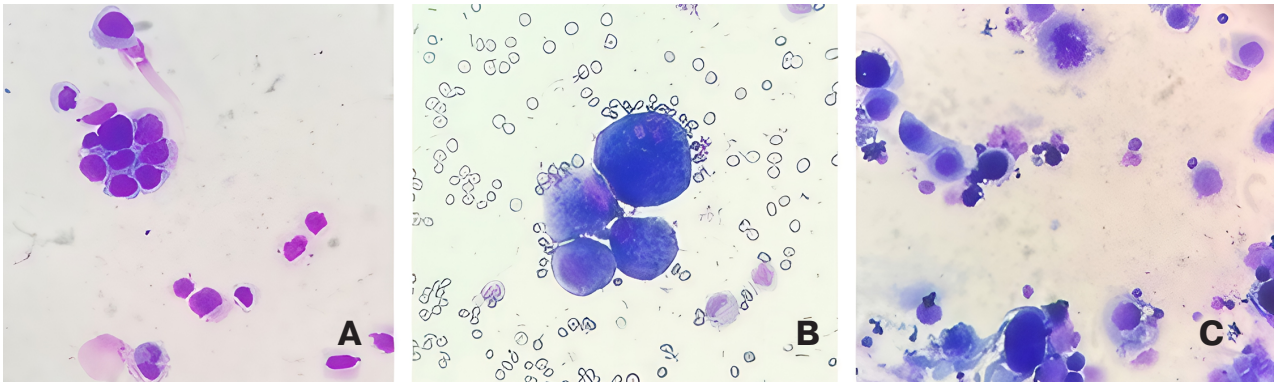


Рис. 1. *Цитологическое исследование ликвора. А. Комплекс клеток злокачественной эпителиальной опухоли вторичного генеза в цитограмме центрифугированного клеточного осадка спинномозговой жидкости пациентки с Са тела матки (серозная карцинома). Окраска по Паппенгейму, х40. В. Комплекс клеток злокачественной эпителиальной опухоли вторичного генеза в цитограмме центрифугированного клеточного осадка спинномозговой жидкости у пациентки с Са легкого (аденокарцинома). Окраска по Паппенгейму, х40. С. Разрозненные и в комплексе клетки злокачественной эпителиальной опухоли вторичного генеза в цитограмме центрифугированного клеточного осадка спинномозговой жидкости у пациента со светлоклеточным Са почки. Окраска по Паппенгейму, х40.*

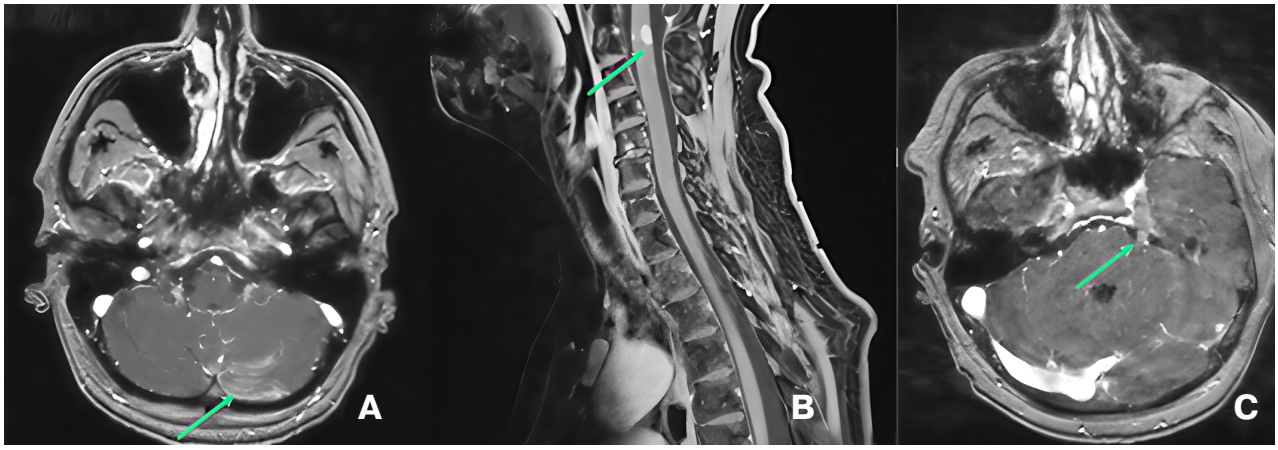


Рис. 2. *Результаты магнитно-резонансной томографии в режиме T1WI с контрастным усилением. A. Распространенное лептоменингеальное поражение в задней черепной ямке у пациента с неходжскинской В-клеточной лимфомой. B. Лептоменингеальное поражение спинного мозга у пациентки с аденокарциномой легкого. C. Вторичное поражение корешка тройничного нерва у пациента с неходжскинской В-клеточной лимфомой.*

родственников, объемных образований, имевшихся в задней черепной ямке с масс-эффектом или тромбоцитопении тяжелой степени) пункция не была выполнена у 29 пациентов. Впоследствии у 6 из них (20,6%) выполнялось патоморфологическое исследование оболочек. Всего патоморфологическое исследование было выполнено у 11 пациентов (21,56%) и выявило типичные изменения для ЛММ в большинстве случаев (n =10; 90,9%).

Лучевая диагностика проводилась в 100% случаев. В 3 случаях выполнялась только КТ: у одного из пациентов в связи с наличием кардиостимулятора, у двух – в связи с крайне тяжелым состоянием больных, которым требовалась искусственная вентиляция легких. При этом поражение оболочек (рис. 2) было выявлено у 42 пациентов (82,4%), сочетанное поражение (оболочки головного мозга + метастазы в веществе головного мозга) у 21 пациента (41,2%),

Таблица 5.

Результаты лучевой диагностики

Методы лучевой диагностики	Всего, n (%)	I тип ЛММ, (% от I типа)	II тип ЛММ, (% от II типа)
МРТ	48 (94,1%)	19 (90,5%)	29 (96,7%)
КТ	20 (39,2%)	14 (66,6%)	6 (20%)
МРТ + КТ	19 (37,3%)	12 (57,1%)	7 (23,3%)
Результаты нейровизуализации			
Выявлено вовлечение оболочек	42 (82,4%)	14 (66,6%)	28 (93,3%)
Выявлено поражение вещества мозга	33 (64,7%)	12 (57,1%)	21 (70%)
Выявлено поражение костей/мягких тканей	25 (49%)	10 (47,6%)	15 (50%)
Сочетанное поражение оболочек и вещества головного мозга	21(41,2%)	9 (42,8%)	12 (40%)
Выявлено поражение головного мозга, костей/мягких тканей и оболочек	12 (23,5%)	4 (19%)	8 (26,7%)
Сочетанное поражение оболочек и костей/мягких тканей	9 (17,6%)	2 (9,5%)	7 (23,3%)
МР-паттерны			
Линейный (категория A)	22 (43,1%)	6 (28,6%)	16 (53,3%)
Нодулярный (категория B)	6 (11,7%)	2 (9,5%)	4 (13,3%)
Смешанный (категория C)	15 (29,4%)	7 (33,3%)	8 (26,7%)
Гидроцефалия без накопления к/у оболочками (категория D)	8 (15,7%)	6 (28,6%)	2 (6,66%)

поражение оболочек головного мозга, сопровождающееся поражением костей и/или мягких тканей – у 9 пациентов (17,6%). Поражение вещества головного мозга, его оболочек и костей черепа было выявлено в практически в четверти случаев (n=12; 23,5%).

Также были выявлены случаи изолированного поражения вещества головного мозга (n=2; 3,9%), изолированное поражение костей/мягких тканей (n=2; 3,9%) и поражение костей в сочетании с метастазами в головном мозге без вовлечения оболочек (n=3; 5,9%). Данные обобщены в таблице 5.

Итоговое распределение пациентов по рентгенологическим категориям ЛММ выглядело следующим образом: к категории A относились 22 больных (43,1%), к категории B – 6 (11,7%), к категории C – 15 (29,4%), к категории D – 8 (15,7%). При этом у пациентов с I типом ЛММ значимо чаще встречалась категория D.

Обсуждение

Возможная обширность поражения оболочек головного и спинного мозга, обусловленная путями распространения патологического процесса, предполагает и большую пестроту клинических проявлений. И несмотря на то, что пациенты зачастую предъявляют лишь общие жалобы или единичные специфические жалобы, внимательный неврологический осмотр может выявить многоочаговость поражения нервной системы. В зависимости от распространенности и локализации лептоменингеального поражения больные могут демонстрировать клинику повреждения как центральной, так и периферической нервной системы, общемозговую симптоматику, менингеальный синдром, нарушения психики, когнитивный дефицит и т.д. [20]. По данным разных авторов, самым частым симптомом ЛММ является головная боль – 30–50% [21], симптомы поражения черепных нервов встречаются в 35% случаев [22], мозжечка– в 20% [23], судорожный синдром – в 25%[24]. Головная боль в сочетании с ригидностью мышц шеи и болью в спине чаще всего служит признаком раздражения мозговых оболочек. В то же время головная боль, сопровождаемая тошнотой, рвотой, застойным диском зрительного нерва, может свидетельствовать о внутричерепной гипертензии на фоне развития ликвородинамических нарушений [25]. Тошнота и рвота, по данным литературы, встречаются у 25% больных с ЛММ [26]. В проведенном нами исследовании не все показатели укладываются в диапазон известных публикаций. К примеру, краниальная невропатия встречалась в нашей когорте гораздо чаще – практически у половины пациентов. Возможно, это связано с более частым контактным поражением оболочек у пациентов с распространенным поражением костей (в том числе костей черепа).

Безусловно, жалобы пациента, клиническая картина при осмотре, данные лучевой диагностики в значительной мере зависят от стадии, распространенности процесса, длительности его существования. Этот факт затрудняет достоверность сравнения данных в нашем исследовании – ведь все пациенты попали в поле зрения невролога на разных этапах заболевания. В нашей исследуемой когорте при оценке характера предъявляемых жалоб было установлено, что боль в пояснице, нарушение функции черепных нервов, выпадение чувствительности и системное головокружение значимо чаще беспокоили пациентов с подтвержденным впоследствии I типом ЛММ. Это же относится и к клинической картине радикулопатии и речевым нарушениям; при этом среди клинических проявлений краниальной невропатии доминировали глазодвигательные нарушения. В то же время когнитивные нарушения и изменение психического статуса чаще были отмечены у пациентов со II типом ЛММ. Возможно, данное противоречие объясняется тем, что развернутая картина неврологического дефицита коррелировала с распространенностью процесса, а пациенты с ЛММ II типа (без достоверной цитологической верификации) чаще демонстрировали только проявления общемозговой симптоматики.

Определение типа и категории ЛММ с учетом не только клинических, но и лабораторно-нейровизуализационных характеристик имеет прогностическую значимость для выбора дальнейшей тактики лечения, оценки прогноза. Так, по данным литературы, пациенты с I типом ЛММ имеют меньшую продолжительность жизни в сравнении с пациентами со II типом [27]. С другой стороны, применение системной терапии или интратекального введения препаратов показали лучшие результаты именно в группе пациентов с I типом ЛММ [28].

Что касается данных лучевой диагностики, то в нашей группе больных, которым выполнялись МР-исследования, чаще всего был зафиксирован линейный паттерн накопления к/у – 22 случая. Нодулярный тип наблюдался в 6 случаях, смешанный – в 15, без накопления к/у – в 8. В целом лучевая диагностика была информативна у 42 больных (82,4%), что коррелирует с данными большинства тематических публикаций. Обычно выделяют 2 вида опухолевого поражения оболочек: узловой (фокальный, нодулярный) и линейное (диффузное) поражение [29]. В последнее время также появились публикации о новых паттернах накопления, таких как «знак сырной корочки» (bloomy rind sign) [30], однако в нашем исследовании подобные изменения не встречались ни в одном из случаев. Вообще, все исследователи согласны, что чувствительность МРТ в выявлении ЛММ выше, чем у компьютерной томографии [31].

Золотым стандартом подтверждения диагноза ЛММ по-прежнему является цитологическое исследование ликвора с выявлением опухолевых клеток. Однако этот метод имеет значительные ограничения. Во-первых, люмбальная пункция – это инвазивная процедура, которую не все пациенты переносят

хорошо. Во-вторых, чувствительность цитологического исследования при первой пункции составляет от 44% до 67% [32] и возрастает до 84–91% при повторном заборе ликвора [33]; все дальнейшие попытки исследования ликвора, как правило, уже не могут показать ничего нового. Считается, что для более высокой вероятности выявления патологических клеток забор ликвора должен производиться максимально близко к очагу, выявленному по данным нейровизуализации [34]. Но целесообразность рутинного выполнения цистернальной или субокципитальной пункции у пациентов с подозрением на ЛММ представляется весьма сомнительной. В нашей группе больных люмбальная пункция с последующим цитологическим исследованием была информативна в 63,6% случаев, что не противоречит данным большинства публикаций. В исследовательских работах более раннего времени публиковались данные о несоответствии отрицательных результатов цитологического исследования и итоговых патолого-анатомических данных – до 40% пациентов с клиническими признаками ЛММ, подтвержденными данными аутопсии, оставались в группе с неподтвержденным ЛММ по результатам цитограммы ликвора [35].

В современных публикациях можно встретить результаты оценки чувствительности иммуногистохимических исследований, полимеразно-цепной реакции, флюоресцентной гибридизации in situ, цитогенетических анализов, проточной цитометрии. Другим возможным путем верификации процесса является выполнение прицельной биопсии мозговых оболочек, но оно крайне редко применяется в рутинной нейрохирургической практике и может быть оправдано только у пациентов без исходно известного онкологического диагноза, при наличии клинической картины ЛММ, данных лучевой диагностики, свидетельствующих о поражении оболочек и отрицательных результатах повторных цитологических исследований ликвора [36]. Выполнение биопсии оболочек обязательно должно выполняться с применением системы интраоперационной компьютерной навигации с использованием данных МР-исследования для повышения точности попадания в зону интереса. По данным некоторых авторов, информативность гистологического исследования возрастала в случае выполнения биопсии оболочек в задней черепной ямке [37]. Однако необходимо учитывать, что стоимость этих высокотехнологичных методик значительно превосходит стоимость рутинного цитологического исследования, что является ограничением распространенности их применения. Терапевтическая тактика, а следовательно, и возможный прогноз этих пациентов, могут зависеть от вовремя верифицированного диагноза ЛММ, что подтверждает необходимость дальнейшего более глубокого изучения этого патологического процесса.

Заключение

Результаты проведенного исследования обнаружили ряд специфических черт в клинических и рентгенологических проявлениях I и II типов ЛММ у пациентов с различными вариантами первичных опухолей. Большинство участников исследования имели солидные опухоли, что подчеркивает необходимость постоянного мониторинга и ранней диагностики неврологических симптомов в этой группе. Обнаруженные отличия в клинической картине и данных МРТ между I и II типами ЛММ акцентируют важность индивидуализированного подхода к лечению пациентов. Настоящее исследование закладывает основу для будущих работ, сосредоточенных на углубленном понимании заболевания и разработке эффективных диагностических методов для этой группы пациентов*.

Список литературы

1. *Ткаченко Е.В., Андреев В.В., Желтухин А.А., Бондарев Н.Э.* Нейротоксичность как побочный эффект при использовании таксанов у онкологических больных // Российский журнал боли. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 48–53.

2. *Ткаченко Е.В., В. Андреев В.В., Яценко А.В., Желтухин А.А., Бондарев Н.Э.* Использование таксанов и нейротоксичность у онкологических больных // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2021. – № 2. – С. 107–116.

3. *Thakkar J.P., Kumthekar P., Dixit K.S., Stupp R., Lukas R.V.* Leptomeningeal metastasis from solid tumors // Journal of Neurological Science. – 2020 Apr 15. – Vol. 411. – P. 116706.

4. *Lamba N., Cagney D.N., Catalano P.J., Elhalawani H., Haas-Kogan D.A., Wen P.Y., Wagle N., Lin N.U., Aizer A.A., Tanguturi S.* Incidence proportion and prognosis of leptomeningeal disease among patients with breast vs. non-breast primaries // Neuro Oncology. – 2023 May 4. – Vol. 25, № 5. – P. 973–983.

5. *Fizazi K., Asselain .B, Vincent-Salomon A., Jouve M., Dieras V., Palangie T., Beuzeboc P., Dorval T., Pouillart P.* Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. Clinical features, prognostic factors, and results of a high-dose intrathecal methotrexate regimen // Cancer. – 1996 Apr 1. – Vol. 77, № 7. – P. 1315-23.

6. *Demopoulos A.* Leptomeningeal metastases // Current Neurology Neuroscience Rep. – 2004 May. – Vol. 4, № 3. – P. 196–204.

* Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

7. *Beauchesne P.* Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumors // Lancet Oncology. – 2010. – Vol. 11. – P. 871–79.

8. *Le Rhun E., Preusser M., van den Bent M.* How we treat patients with leptomeningeal metastases // ESMO Open. – 2019. – Vol. 4. – P. e000507.

9. *Riess J.W., Nagpal S., Iv M., Zeineh M., Gubens M.A., Ramchandran K., Neal J.W., Wakelee H.A.* Prolonged survival of patients with non-small-cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis in the modern treatment era // Clinical Lung Cancer. – 2014 May. – Vol. 15, № 3. – P. 202-6.

10. *Uddin A., Bilal M., Idaewor P., Sinha A., Saad Abdalla Al-Zawi A.* Isolated Leptomeningeal Metastasis of Breast Cancer During Neo-Adjuvant Chemotherapy: A Case Report // Cureus. – 2022 May 31. – Vol. 14, № 5. – P. e25555.

11. *Diaz M., Singh .P, Kotchetkov I.S., Skakodub A., Meng A., Tamer C., Young R.J., Reiner A.S., Panageas K.S., Ramanathan L.V., Pentsova E.* Quantitative assessment of circulating tumor cells in cerebrospinal fluid as a clinical tool to predict survival in leptomeningeal metastases // Journal of Neurooncology. – 2022 Mar. – Vol. 157, № 1. – P. 81–90.

12. *Kumthekar P.U., Avram M.J., Lassman A.B., Lin N.U., Lee E., Grimm S.A., Schwartz M., Bell Burdett K.L., Lukas R.V., Dixit K., Perron I., Zhang H., Gradishar W.J., Pentsova E.I., Jeyapalan S., Groves M.D., Melisko M., Raizer J.J.*. A phase I/II study of intrathecal trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2-positive) cancer with leptomeningeal metastases: Safety, efficacy, and cerebrospinal fluid pharmacokinetics // Neuro Oncology. – 2023 Mar 14. – Vol. 25, № 3. – P. 557–565.

13. *Chow L.Q.M., Barlesi F., Bertino E.M., van den Bent M.J., Wakelee H.A., Wen P.Y., Chiu C.H., Orlov S., Chiari R., Majem M., McKeage M., Yu C.J., Garrido P., Hurtado F.K., Arratia P.C., Song Y., Branle F., Shi M., Kim D.W.* ASCEND-7: Efficacy and Safety of Ceritinib Treatment in Patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Metastatic to the Brain and/or Leptomeninges // Clinical Cancer Research. – 2022 Jun 13. – Vol. 28, № 12. – P. 2506–2516.

14. *Palmisciano P., Haider A.S., Nwagwu C.D., Wahood W., Yu K., Ene C.I., O'Brien B.J., Aoun S.G., Cohen-Gadol A.A., El Ahmadieh T.Y.* The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Leptomeningeal Disease: A Systematic Review // Anticancer Research. – 2021 Nov. – Vol. 41, № 11. – P. 5333–5342.

15. *Pan Z., Yang G., He H., Yuan T., Wang Y., Li Y., Shi W., Gao P., Dong L., Zhao G.* Leptomeningeal metastasis from solid tumors: clinical features and its diagnostic implication // Science Report. – 2018 Jul 11. – Vol. 8, № 1. – P. 10445.

16. *Piña Y., Yadugiri S., Yeboa D.N., Ferguson S.D., Forsyth P.A., Oliva I.C.G.* Advances in Diagnosis and Treatment for Leptomeningeal Disease in Melanoma // Current Oncology Report. – 2022 Jan. – Vol. 24, № 1. – P. 43–54.

17. *Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю., Владовская М.Д., Кулагин А.Д.* Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 65–82.

18. *Скиба Я.Б., Соколов А.Ю., Ваганова Ю.С., Гончарова Е.В., Полушин А.Ю., Владовская М.Д., Кулагин А.Д.* Частота возникновения и клинические характеристики головной боли при применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у доноров костного мозга и пациентов с онкогематологическими заболеваниями // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 55–61.

19. *Le Rhun E., Devos P., Weller J.* Prognostic validation and clinical implications of the EANO ESMO classification of leptomeningeal metastasis from solid tumors // Neuro-Oncology. 2021. – Vol. 23, № 7. – P. 1100–1112.

20. *Le Rhun E., Weller M., van den Bent M., Brandsma D., Furtner J., Rudà R., Schadendorf D., Seoane J.* Leptomeningeal metastasis from solid tumours: EANOeESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. // ESMO open. – 2023. – Vol. 8, № 5.

21. *Kaplan, J.G., DeSouza, T.G., Farkash, A., Shafran, B., Pack, D., Rehman, F.; Fuks, J., Portenoy, R.* Leptomeningeal metastases: Comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias // Journal of Neurooncol. – 1990. – Vol. 9. – P. 225–229.

22. *Mack F., Baumert B.G., Schäfer N., Hattingen E., Scheffler B., Herrlinger U., Glas M.,* Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors // Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews (2015).

23. *Clarke J.L., Perez H.R., Jacks L.M., Panageas K.S., Deangelis L.M.* Leptomeningeal metastases in the MRI era // Neurology. – 2010 May 4. – Vol. 74, № 18. – P. 1449-54.

24. *Lara-Medina F., Crismatt A., Villarreal-Garza C., Alvarado-Miranda A., Flores-Hernández L., González-Pinedo M., Gamboa-Vignolle C., Ruiz-González J.D., Arrieta O.* Clinical features and prognostic factors in patients with carcinomatous meningitis secondary to breast cancer // Breast Journal. – 2012 May-Jun. – Vol. 18, № 3. – P. 233-41.

25. *Khosla A.A., Saxena S., Ozair A., Venur V.A., Peereboom D.M., Ahluwalia M.S.* Novel Therapeutic Approaches in Neoplastic Meningitis // Cancers (Basel). – 2022 Dec 25. – Vol. 15, № 1. – P. 119.

26. *Clarke J.L.* Leptomeningeal metastasis from systemic cancer // Continuum (Minneap Minn). – 2012 Apr. – Vol. 18, № 2. – P. 328-42.

27. *Pellerino A., Brastianos P.K., Rudà R., Soffietti R.* Leptomeningeal Metastases from Solid Tumors: Recent Advances in Diagnosis and Molecular Approaches // Cancers 2021. – Vol. 13. – P. 2888.

28. *Le Rhun E., Devos P., Weller J.*. Prognostic validation and clinical implications of the EANO ESMO classification of leptomeningeal metastasis from solid tumors // Neuro-Oncology. – 2021. – Vol. 23, № 7. – P. 1100–1112.

29. *Turner B.E., Prabhu R.S., Burri S.H.* Nodular Leptomeningeal Disease – A Distinct Pattern of Recurrence after Post-Resection Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases: A Multi-Institutional Study of Inter-Observer Reliability // International Journal of Radiation Oncology Biology. – 2018. – Vol. 102. – P. e363-4.

30. *Sharma R.*, Bloomy rind sign (leptomeningeal metastases) // Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 14 Feb 2024).

31. *Schumacher M., Orszagh M.* Imaging techniques in neoplastic meningiosis // Journal of Neurooncology. – 1998. – Vol. 38. – P. 111–120.
32. *Lee J.S.* Detection of cerebrospinal fluid tumor cells and its clinical relevance in leptomeningeal metastasis of breast cancer // Breast cancer research and treatment. – 2015. – Vol. 154. – P. 339–349.
33. *Subira D.* Role of flow cytometry immunophenotyping in the diagnosis of leptomeningeal carcinomatosis // Neuro-oncology. – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 43–52.
34. *Rogers L.R.* Comparison of cisternal and lumbar CSF examination in leptomeningeal metastasis // Neurology. – 1992. – Vol. 42, №. 6. – P. 1239–1239.
35. *Glass J.P.* Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology // Neurology. – 1979. – Vol. 29, №. 10. – P. 1369–1375.
36. *Nguyen T.K., Nguyen E.K., Soliman H.* An overview of leptomeningeal disease // Annals Palliaive Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 909–922.
37. *Aparicio A., Chamberlain M.C.* Neoplastic meningitis // Current Neurology Neuroscience Rep. – 2002 May. – Vol. 2, № 3. – P. 225-35.

References

1. [*Tkachenko E.V., Andreev V.V., Yatsenko A.V., Zheltukhin A. A., Gorbunova K. V., Kondratiev S.V., Klyuge V.A., Brish N.A., Alekseeva Yu.V., Sluzhev M.I., Kasparov B.S., Bondarev N.E., Mimonov E.A., Semiglazov V.V., Semiglazova T.Yu., Belyaev A.M.* Neurotoxocity as a side effect of taxanes in cancer patients. Russian Journal of Pain. 2020;18 (3): 48-53 (in Russ)]. Doi: 10.17116/pain20201803148.
2. [*Tkachenko E.V., Andreev V.V., Yatsenko A.V., Zheltukhin A. A., Gorbunova K. V., Kondratiev S.V., Klyuge V.A., Brish N.A., Alekseeva Yu.V., Sluzhev M.I., Kasparov B.S., Bondarev N.E., Mimonov E.A., Semiglazov V.V., Semiglazova T.Yu., Belyaev A.M.* Taxanes use and neurotoxicity in cancer patients. Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2021; 2 (in Russ)]. Doi: 10.33920/med-01-2102-03.
3. *Thakkar J.P., Kumthekar P., Dixit K.S., Stupp R., Lukas R.V.* Leptomeningeal metastasis from solid tumors. Journal of Neurological Science. 2020 Apr 15; 411: 116706 Doi: 10.1016/j.jns.2020.116706. Epub 2020 Jan 23. PMID: 32007755.
4. *Lamba N., Cagney D.N., Catalano P.J., Elhalawani H., Haas-Kogan D.A., Wen P.Y., Wagle N., Lin N.U., Aizer A.A., Tanguturi S.* Incidence proportion and prognosis of leptomeningeal disease among patients with breast vs. non-breast primaries. Neuro Oncology. 2023 May 4; 25(5): 973-983 Doi: 10.1093/neuonc/noac249. PMID: 36367837; PMCID: PMC10158280.
5. *Fizazi K., Asselain .B, Vincent-Salomon A., Jouve M., Dieras V., Palangie T., Beuzeboc P., Dorval T., Pouillart P.* Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. Clinical features, prognostic factors, and results of a high-dose intrathecal methotrexate regimen. Cancer. 1996 Apr 1; 77(7): 1315-23 Doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960401)77:7<1315::AID-CNCR14>3.0.CO;2-4. PMID: 8608509.
6. *Demopoulos A.* Leptomeningeal metastases// Current Neurology Neuroscience Rep. 2004 May; 4(3): 196-204. Doi: 10.1007/s11910-004-0039-z. PMID: 15102345.
7. *Beauchesne P.* Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumors. Lancet Oncology 2010; 11: 871-79 Published Online July 1, 2010. Doi:10.1016/S1470- 2045(10)70034-6.
8. *Le Rhun E., Preusser M., van den Bent M.* How we treat patients with leptomeningeal metastases. ESMO Open 2019; 4: e000507 Doi: 10.1136/ esmoopen-2019-000507.
9. *Riess J.W., Nagpal S., Iv M., Zeineh M., Gubens M.A., Ramchandran K., Neal J.W., Wakelee H.A.* Prolonged survival of patients with non-small-cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis in the modern treatment era. Clinical Lung Cancer. 2014 May; 15(3): 202-6 Doi: 10.1016/j.cllc.2013.12.009. Epub 2014 Jan 1. PMID: 24524822; PMCID: PMC6314305.
10. *Uddin A., Bilal M., Idaewor P., Sinha A., Saad Abdalla Al-Zawi A.* Isolated Leptomeningeal Metastasis of Breast Cancer During Neo-Adjuvant Chemotherapy: A Case Report. Cureus. 2022 May 31; 14(5): e25555 Doi: 10.7759/cureus.25555. PMID: 35783887; PMCID: PMC9247522.
11. *Diaz M., Singh P., Kotchetkov I.S., Skakodub A., Meng A., Tamer C., Young R.J., Reiner A.S., Panageas K.S., Ramanathan L.V., Pentsova E.* Quantitative assessment of circulating tumor cells in cerebrospinal fluid as a clinical tool to predict survival in leptomeningeal metastases. Journal of Neurooncology. 2022 Mar; 157(1): 81-90 Doi: 10.1007/s11060-022-03949-1. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35113288; PMCID: PMC9119011.
12. *Kumthekar P.U., Avram M.J., Lassman A.B., Lin N.U., Lee E., Grimm S.A., Schwartz M., Bell Burdett K.L., Lukas R.V., Dixit K., Perron I., Zhang H., Gradishar W.J., Pentsova E.I., Jeyapalan S., Groves M.D., Melisko M., Raizer J.J.* A phase I/II study of intrathecal trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2-positive) cancer with leptomeningeal metastases: Safety, efficacy, and cerebrospinal fluid pharmacokinetics. Neuro Oncology. 2023 Mar 14; 25(3): 557-565 Doi: 10.1093/neuonc/noac195. PMID: 35948282; PMCID: PMC10013631.
13. *Chow L.Q.M., Barlesi F., Bertino E.M., van den Bent M.J., Wakelee H.A., Wen P.Y., Chiu C.H., Orlov S., Chiari R., Majem M., McKeage M., Yu C.J., Garrido P., Hurtado F.K., Arratia P.C., Song Y., Branle F., Shi M., Kim D.W.* ASCEND-7: Efficacy and Safety of Ceritinib Treatment in Patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Metastatic to the Brain and/or Leptomeninges. Clinical Cancer Research. 2022 Jun 13; 28(12): 2506-2516 Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1838. PMID: 35091443.

14. *Palmisciano P., Haider A.S., Nwagwu C.D., Wahood W., Yu K., Ene C.I., O'Brien B.J., Aoun S.G., Cohen-Gadol A.A., El Ahmadieh T.Y.* The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Leptomeningeal Disease: A Systematic Review. Anticancer Research. 2021 Nov; 41(11): 5333-5342 Doi: 10.21873/anticanres.15346. PMID: 34732403; PMCID: PMC9358987.

15. *Pan Z., Yang G., He H., Yuan T., Wang Y., Li Y., Shi W., Gao P., Dong L., Zhao G.* Leptomeningeal metastasis from solid tumors: clinical features and its diagnostic implication. Science Report. 2018 Jul 11; 8(1): 10445 Doi: 10.1038/s41598-018-28662-w. PMID: 29992998; PMCID: PMC6041294.

16. *Piña Y., Yadugiri S., Yeboa D.N., Ferguson S.D., Forsyth P.A., Oliva I.C.G.* Advances in Diagnosis and Treatment for Leptomeningeal Disease in Melanoma. Current Oncology Report. 2022 Jan; 24(1): 43-54 Doi: 10.1007/s11912-021-01162-3. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35059999.

17. [*Skiba Ya.B., Polushin A.Yu., Prokudin M.Yu., Vladovskaya M.D., Kulagin A.D.* Acute symptomatic seizures during haematopoietic stem cell transplantation. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2021; 13(1): 65-82. (In Russ.)]. Doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049

18. [*Skiba I.B., Sokolov A.Yu., Vaganova Yu.S., Goncharova E.V., Polushin A.Yu., Vladovskaya M.D., Kulagin A.D.* Headache in bone marrow donors and oncohematological patients, who taking granulocyte colony-stimulating factor: incidence and clinical features. Russian neurological journal. 2022; 27(4): 55-61. (In Russ.)]. Doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-4-55-61.

19. *Le Rhun E., Devos P., Weller J.* Prognostic validation and clinical implications of the EANO ESMO classification of leptomeningeal metastasis from solid tumors. Neuro-Oncology. 2021; 23(7): 1100-1112. Doi: 10.1093/neuonc/noaa298.

20. *Le Rhun E., Weller M., van den Bent M., Brandsma D., Furtner J., Rudà R., Schadendorf D., Seoane J.* Leptomeningeal metastasis from solid tumours: EANOeESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO open. 2023; 8(5). Doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101624.

21. *Kaplan J.G., DeSouza T.G., Farkash A., Shafran B., Pack D., Rehman F., Fuks J., Portenoy, R.* Leptomeningeal metastases: Comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. Journal of Neurooncol. 1990; 9: 225-229.

22. *Mack F., Baumert B.G., Schäfer N., Hattingen E., Scheffler B., Herrlinger U., Glas M.,* Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors. Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews. 2015. Doi: 10.1016/j.ctrv.2015.12.004.

23. *Clarke J.L., Perez H.R., Jacks L.M., Panageas K.S., Deangelis L.M.* Leptomeningeal metastases in the MRI era. Neurology. 2010 May 4; 74(18): 1449-54. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dc1a69. PMID: 20439847; PMCID: PMC2871005.

24. *Lara-Medina F., Crismatt A., Villarreal-Garza C., Alvarado-Miranda A., Flores-Hernández L., González-Pinedo M., Gamboa-Vignolle C., Ruiz-González J.D., Arrieta O.* Clinical features and prognostic factors in patients with carcinomatous meningitis secondary to breast cancer. Breast Journal. 2012 May-Jun; 18(3): 233-41. Doi: 10.1111/j.1524-4741.2012.01228.x. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22487060.

25. *Khosla A.A., Saxena S., Ozair A., Venur V.A., Peereboom D.M., Ahluwalia M.S.* Novel Therapeutic Approaches in Neoplastic Meningitis. Cancers (Basel). 2022 Dec 25; 15(1): 119. Doi: 10.3390/cancers15010119. PMID: 36612116; PMCID: PMC9817816.

26. *Clarke J.L.* Leptomeningeal metastasis from systemic cancer// Continuum (Minneap Minn). 2012 Apr; 18(2): 328-42. Doi: 10.1212/01.CON.0000413661.58045.e7. PMID: 22810130.

27. *Pellerino A., Brastianos P.K., Rudà R., Soffietti R.* Leptomeningeal Metastases from Solid Tumors: Recent Advances in Diagnosis and Molecular Approaches. Cancers. 2021; *13*: 2888. Doi: 10.3390/cancers13122888.

28. *Le Rhun E., Devos P., Weller J.* Prognostic validation and clinical implications of the EANO ESMO classification of leptomeningeal metastasis from solid tumors. Neuro-Oncology. 2021; 23(7): 1100-1112. Doi: 10.1093/neuonc/noaa298.

29. *Turner B.E., Prabhu R.S., Burri S.H.* Nodular Leptomeningeal Disease – A Distinct Pattern of Recurrence after Post-Resection Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases: A Multi-Institutional Study of Inter-Observer Reliability. International Journal of Radiation Oncology Biology. 2018; 102: e363-4.

30. *Sharma R.*, Bloomy rind sign (leptomeningeal metastases). Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 14 Feb 2024). Doi: 10.53347/rID-173208.

31. *Schumacher M., Orszagh M.* Imaging techniques in neoplastic meningiosis. Journal of Neurooncology. 1998; 38: 111-120. Doi: 10.1023/A:1005914321578/.

32. *Lee J.S.* Detection of cerebrospinal fluid tumor cells and its clinical relevance in leptomeningeal metastasis of breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2015; 154: 339-349.

33. *Subira D.* Role of flow cytometry immunophenotyping in the diagnosis of leptomeningeal carcinomatosis. Neuro-oncology. 2012; 14(1): 43-52.

34. *Rogers L.R.* Comparison of cisternal and lumbar CSF examination in leptomeningeal metastasis. Neurology. 1992; 42(6): 1239-1239.

35. *Glass J.P.* Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. Neurology. 1979; 29(10): 1369-1375.

36. *Nguyen T.K., Nguyen E.K., Soliman H.* An overview of leptomeningeal disease. Annals Palliaive Medicine. 2021; 10(1): 909-922. Doi: 10.21037/apm-20.

37. *Aparicio A., Chamberlain M.C.* Neoplastic meningitis. Current Neurology Neuroscience Rep. 2002 May; 2(3): 225-35. Doi: 10.1007/s11910-002-0081-7. PMID: 11937001.

© С.Я. Максимов и др., 2024
УДК 618.146-006.6-08
ББК 55.694.714-5
DOI: 10.31917/2504356

РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В СПбКНпЦСВМП(о) ИМ. Н.П. НАПАЛКОВА

С.Я. Максимов[1,2], А.С. Хаджимба[1,2], М.П. Смирнова[1,2], Е.А. Вышинская[1]

[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 институт» (Санкт-Петербург, Россия)

RESULTS OF VARIOUS VARIANTS OF COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER IN THE ST. PETERSBURG CLINICAL AND PRACTICAL CENTER OF SPECIALIZED TYPES OF MEDICAL CARE (ONCOLOGICAL), NAMED AFTER N.P. NAPALKOV

***С.Я. Максимов*[1,2]**
Доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ,
ORCID: 0000-0003-3746-0855.

***А.С. Хаджимба*[1,2]**
Доктор медицинских наук, доцент, врач-онколог гинекологического (онкологического) отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ.
ORCID: 0000-0002-8247-0238.

***М.П. Смирнова*[1,2]**
Врач-онколог гинекологического (онкологического) отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ.
ORCID: 0000-0001-7387-7573.

***Е.А. Вышинская*[1]**
Кандидат медицинских наук, врач-онколог гинекологического (онкологического) отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0001-7387-7573.

***S.Y. Maksimov*[1,2]**
Doctor of Medicine, Professor, Oncologist, Head of the Gynecological Department; Gynecological Departmen of, St. Petersburg Clinical and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; Professor of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy.
197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.
ORCID: 0000-0003-3746-0855.

***A.S. Khadgimba*[1,2]**
Doctor of Medicine, Oncologist, Gynecological Department; Gynecological Department of St. Petersburg Clinical and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; Professor of the Department of Oncology Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy.
ORCID: 0000-0002-8247-0238.

***M.P. Smirnova*[1,2]**
Oncologist, Gynecological Department of St. Petersburg Clinical and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; Assistant of the Department of Oncology Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
ORCID: 0000-0001-7387-7573.

***E.A. Vyshinskaia*[1]**
Candidate of Medicine, Oncologist, Gynecological Department of St. Petersburg Clinical and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
ORCID: 0000-0002-9119-4693.

В статье проанализированы современные данные о заболеваемости, различных вариантах лечения и прогнозе у больных местнораспространенным раком шейки матки. Оценена эффективность применения адъювантной химиотерапии после комбинированного лечения у больных местнораспространенным раком шейки матки.

Ключевые слова: *рак шейки матки, цисплатин, адъювантная химиотерапия.*

The article analyzes current data on the incidence, various treatment options and prognosis in patients with locally advanced cervical cancer. The effectiveness of adjuvant chemotherapy after combination chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer was assessed.

Key words: *cervical cancer, cisplatin, adjuvant chemotherapy.*

Актуальность

На данный момент отмечается неуклонный рост заболеваемости раком шейки матки (РШМ) с тенденцией к его омоложению [1].

РШМ занимает второе место среди опухолей репродуктивной системы у женщин и является четвертой причиной смерти от рака у женщин во всем мире. По оценкам эпидемиологических центров, в 2022 году зарегистрировано 604 тыс. новых случаев РШМ (13,3 случая на 100 тыс. женщин) и 342 тыс. летальных исходов (7,2 на 100 тыс. женщин) [2, 3]. Более 2/3 всех случаев рака шейки матки и связанных с ним летальных исходов приходится на страны с низким и средним уровнем социального развития [2].

Согласно данным ВОЗ, Россия считается одной из семи стран с наибольшей встречаемостью РШМ.

Раннее выявление рака шейки матки имеет решающее значение, поскольку позволяет добиться предельно высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости. Для ранней диагностики РШМ используются различные методы, основными из которых являются цитологический скрининг, выявление HPV-инфекции, кольпомикроскопия [3].

На начальных стадиях РШМ показатели пятилетней общей выживаемости превышают 93% и существенно не зависят от примененных методов лечения [4]. При поздних стадиях, в том числе при стадиях IB2 – IIIB, предпочтение отдается лучевой и химиолучевой терапии, которая, по некоторым данным, позволяет достичь пятилетней выживаемости в 75% случаев [5].

В настоящее время использование адъювантной химиотерапии (ХТ) в лечении рака шейки матки изучено мало. Немногочисленные публикации демонстрируют повышение выживаемости и снижение риска местных рецидивов [6].

Цель исследования

Сопоставить показатели общей и безрецидивной выживаемости больных местнораспространенным раком шейки матки после различных вариантов лечения.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 265 больных раком шейки матки IIIC стадии (T1-2N1M0), получивших лечение в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» в 2014–2020 гг. с прослеживанием не менее трех лет. Меняющиеся подходы к планированию лечения больных местнораспространенным раком шейки матки позволили сформировать 3 группы пациенток и всесторонне сопоставить безопасность и эффективность примененных схем комбинированного и комплексного лечения.

Пациентки были разделены на 3 группы по методам лечения. Основной группе (n=119) было проведено хирургическое лечение, курс периоперационной химиолучевой терапии и адъювантной монохимиотерапия препаратом цисплатин Группа 2 (n=66) получала комбинированное лечение по той же схеме без адъювантной химиотерапии. В группе 3 (n=80) больным проводилась стандартная химиолучевая терапия (ХЛТ).

После завершения комбинированного лечения всем больным назначались 3 курса адъювантной химиотерапии цисплатином в монорежиме. На сегодняшний день цисплатин считается наиболее эффективным препаратом в отношении плоскоклеточного рака шейки матки. На данном этапе исследования было принято решение о проведении трех курсов монотерапии с целью оценки эффективности предлагаемого метода, минимизировав при этом неизбежную при химиотерапевтическом лечении токсичность. В основной группе (n=119) было проведено 357 курсов химиотерапевтического лечения препаратом цисплатин. При использовании цитостатиков одной из самых сложных проблем является их системная токсичность, связанная с неизбирательным действием на опухолевые и здоровые клетки организма. Осложнения химиотерапии могут существенно ухудшать качество жизни пациенток, а ранняя профилактика и коррекция побочных эффектов являются обязательным условием адекватного лечения больных.

Проведение химиотерапии сопровождалось стандартной премедикацией и введением антиэметогенных препаратов. Во всех исследованных группах пациенток была отмечена удовлетворительная переносимость лекарственной терапии, общее состояние пациенток по шкале ECOG на фоне лечения не снижалось менее чем на 1 балл, проявление побочных

явлений цитостатиков по шкале токсичности CTCAE не превышало вторую степень.

Лечение в первой группе сравнения отличалось от основной группы лишь отсутствием трех адъювантных курсов химиотерапевтического лечения препаратом цисплатин. Всем пациенткам была проведена стандартная неоадъювантная химиолучевая терапия: ДЛТ в суммарной дозе 28–30 Гр, одновременно с ХТ (еженедельно ≥4 циклов цисплатина 40 мг/м²). Следующим этапом выполнялась расширенная экстирпация матки (III тип по Piver/тип C2 по Querleu–Morrow). В дальнейшем проводилась ДЛТ. Продолжительность курса ДЛТ не превышала 5–6 недель. Предварительно проводилась топометрическая подготовка пациенток с использованием данных КТ, МРТ и ПЭТ, а также гинекологический осмотр. Лечение в первой группе сравнения завершалось проведением адъювантной ДЛТ с последующим наблюдением и оценкой эффекта лечения методами лучевой диагностики.

Во второй группе сравнения проводилась стандартная ХЛТ: ДЛТ в суммарной дозе 45–50 Гр одновременно с ХТ (еженедельно ≥5 циклов цисплатина 40 мг/м²) с последующей брахитерапией. Общее время проведения ХЛТ не превышало 8 недель. Перерывов в курсе лучевой терапии у пациенток данной группы не было. Предварительно проводилась топометрическая подготовка пациенток с использованием данных КТ, МРТ, а также гинекологический осмотр. МРТ является преимущественным методом визуализации мягких тканей органов малого таза в целях определения степени распространенности опухолевого процесса в малом тазу, а также характера вовлечения опухолевой инфильтрации в параметральных областях.

Все больные, закончившие лечение, подлежали диспансерному наблюдению согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 915 от 15.11.2012; контрольные обследования и осмотр выполнялись в амбулаторно-консультативном отделении СПбКНпЦСВМП(о) с использованием методов лучевой диагностики.

В исследовании были использованы клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы исследования. Статистическая обработка результатов выполнена при помощи стандартных программ Microsoft и пакета Statistica (v. 13, Tibco) с включением критерия Манна-Уитни, двухстороннего критерия Стьюдента*. Использован общепринятый уровень статистической значимости p=0,05.

Результаты собственных исследований

Согласно современным клиническим рекомендациям, при планировании лечения больных раком шейки матки комбинация хирургических и лучевых методов считается нецелесообразной. Авторы рекомендаций связывают это с высокой частотой осложнений и отсутствием влияния на отдаленные результаты. Однако до недавнего времени назначение комбинированных методов лечения больным местнораспространенным раком шейки матки не вызывало сомнений и не противоречило принятым стандартам.

Проведенное исследование показало удовлетворительную переносимость назначенной комплексной терапии. Побочные реакции на адъювантную химиотерапию у больных основной группы при определении по шкале CTCAE не превышали второй степени.

Среди проблем, связанных с применением цисплатина в клинической практике, прежде всего необходимо отметить его токсичность. Наиболее частым проявлением токсичности цисплатина является нефротоксичность, которая регистрируется примерно у трети пациентов [7].

Гематологическая токсичность, по нашим наблюдениям, отмечена у 34% пациенток основной группы (рис. 1).

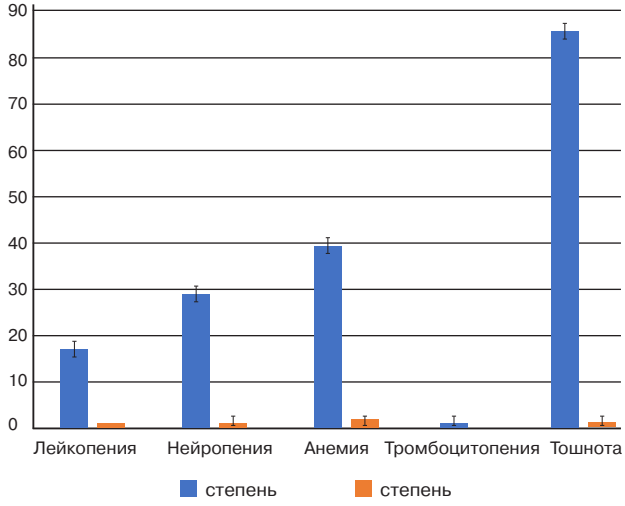


Рис. 1. *Побочные эффекты адъювантной химиотерапии*

Побочные реакции со стороны пищеварительной системы встречались у 108 пациенток (91%). При оценке гастроинтестинальной токсичности по шкале токсичности CTCAE тошнота I степени наблюдалась у 90 пациенток (74,6%) случаев, II степени – у 18 (15,4%). У пациенток группы 1 также отмечалась рвота разной выраженности: первая степень регистрировалась у 11 пациенток (9,8%), вторая степень – у 1 (1,2%).

У 73 пациенток, получавших лечение цисплатином, не было отмечено значимого повышения уровня креатинина. У 1 пациентки (1,2%) было выявлено повышение уровня креатинина в 1,5 раза и снижение скрости клубочковой фильтрации, что потребовало отмены проведения третьего курса МХТ.

За период наблюдения рецидивы рака шейки матки развились у 32 пациенток (27,0%) в группе 1, в группе 2 – у 1 (47,0%) и в группе 3 – у 35 (43,7%) (рис. 2).

Как следует из представленных данных, частота рецидивов у пациенток основной группы составила

* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

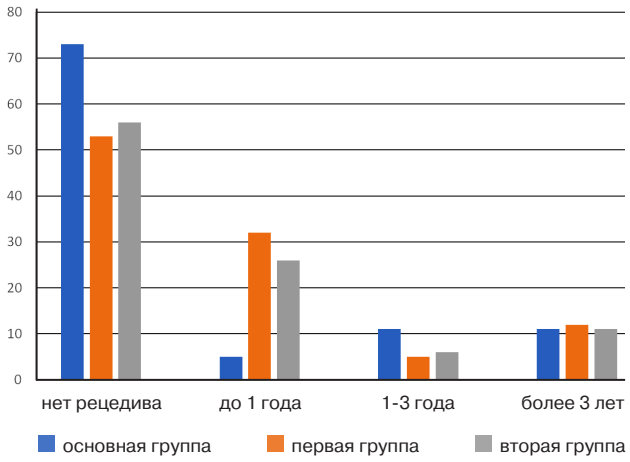


Рис. 2. *Сроки выявления рецидива*

27%. Бóльшая их часть (26) развилась спустя 1 и более года после проведенного лечения: 6 (18,75%) в срок до года, 13 (40,6%) – в течение 1–3 лет, и 13 (40,6%) – после 3 лет наблюдения.

В группе 2 рецидив заболевания появился в течение года у 21 пациентки (68,0%), у 3 (7%) – через 1–3 года, и у 8 (25%) – после 3 лет наблюдения.

Среди пациенток группы 3, которым проводилась химиолучевая терапия, прогрессирование было зарегистрировано в более ранние сроки: у 21 больной (60,0%) в течение первого года наблюдения, у 5 (14,3%) – спустя 1–3 года, у 9 (25,7%) – после 3 лет наблюдения.

Распределение рецидивов у больных РШМ по локализациям представлено в таблице 1.

Местные рецидивы встречались достоверно реже у пациенток, подвергшихся хирургическому лечению, в то время как в группе 3 у больных, получавших стандартную ХЛТ, местный рецидив возник в 15 случаях, то есть у каждой пятой пациентки.

По локализации рецидивы заболевания распределились следующим образом: в основной группе лечения поражение легких регистрировалось у 5 пациенток (15,2%), печени – у 1 (3,1%), костей – у 1 (3,1%), параортальных лимфатических узлов – у 24 (75,0%), местный рецидив был выявлен у 1 пациентки (3,1%).

В группе 2 почти у половины пациенток, а именно, у 9 (28,1%) было выявлено поражение легких. Поражение печени наблюдалось у 2 (6,25%), костей – у 3 (9,4%), и параортальных лимфатических узлов – у 16 (50,0%). Местный рецидив возник у 2 человек (6,25%).

В группе 3 прогрессирование заболевания в легких отмечалось у 4 человек (11,5%), в лимфатических узлах – у 7 (20,0%), местно – у 24 пациенток (68,5%) (рис. 3).

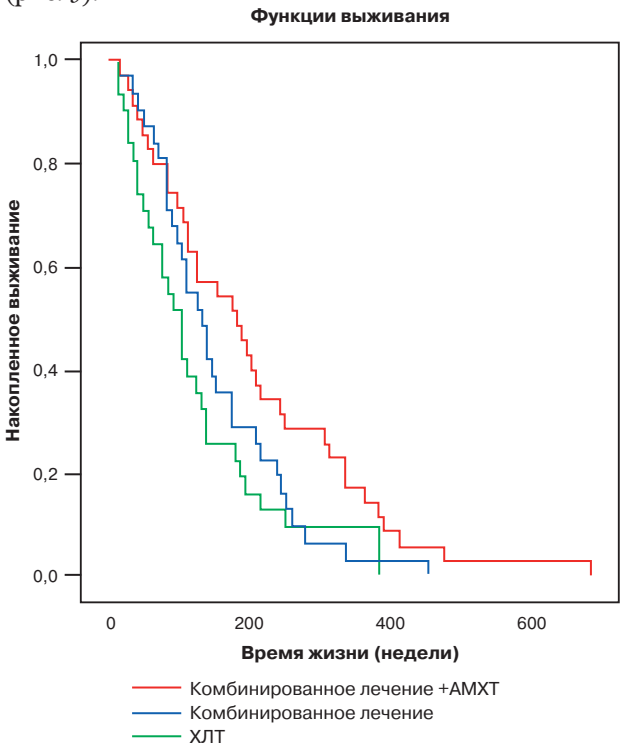


Рис. 3. *Трехлетняя общая выживаемость больных раком шейки матки T1-2bN1M0 в зависимости от вида лечения*

Анализ отдаленных результатов лечения также продемонстрировал преимущества комбинированного лечения, дополненного адъювантной химиотерапией.

Таблица 1.

Локализация рецидивов РШМ

Локализация рецидива	Основная группа	Группа сравнения 1	Группа сравнения 2
Нет прогрессирования	88 (73%)	34 (51,1%)	47 (57%)
Легкие	5	9	4
Печень	1	2	0
Кости	1	3	0
П/а лимфатические узлы	24	16	7
Местный рецидив	1	2	24
В том числе сочетание	6	11	7
Всего	120	66	82

Одной из задач нашего исследования была оценка качества жизни у пациенток с местнораспространенным раком шейки матки. ВОЗ предлагает определять качество жизни как восприятие индивидуумами их положения в жизни в контексте культуры и системе ценностей, в которых они находятся, в соответствии с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами.

Во всех трех исследуемых группах пациенткам была произведена оценка качества жизни с использованием опросника онкогинекологических больных Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G; Version 4, 2002). Опросник отражал 4 сферы жизнедеятельности пациенток: их социальное, эмоциональное, функциональное и физическое благополучие. Назначение адъювантной химиотерапии не привело к какому-либо значимому ухудшению качества жизни опрошенных пациенток.

Проведенное исследование показало удовлетворительную переносимость назначенной комплексной терапии. Побочные реакции на адъювантную химиотерапию у больных основной группы при определении по шкале CTCAE не превышали второй степени (рис. 4).

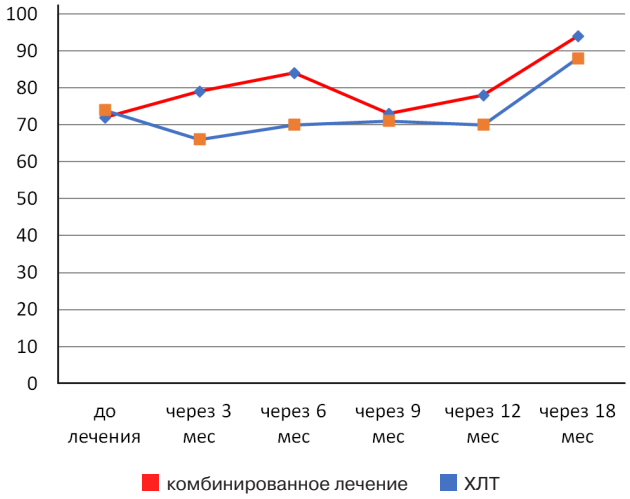


Рис. 4. *Качество жизни больных раком шейки матки в зависимости от проведенного лечения*

Заключение

Проведенный сравнительный анализ показал, что частота рецидивов рака шейки матки в основной группе оказалась достоверно ниже, чем в группе 2 и группе 3 на 13,5 и 15,7 % (p=0,01) соответственно.

Местные рецидивы регистрировалось достоверно чаще у пациенток группы 3.

Частота прогрессирования и летального исхода у пациенток группы 2 и группы 3 превышали таковые в группе 1 на 18,2% (p=0,01).

Исследование продемонстрировало минимальную частоту побочных эффектов химиотерапевтического лечения (лейкопения, анемия, тошнота и др.), которые не оказали существенного влияния на состояние пациентов.

Оценка качества жизни по всем 4 параметрам показала удовлетворительные результаты в основной группе (с комплексной терапией) – 82% и несколько хуже в группе больных со стандартным лечением – 68,2%.

Таким образом, схемы комбинированного лечения местнораспространенного рака шейки матки, включающие хирургический этап, позволяют успешнее достичь локального контроля над опухолью. Больные РШМ характеризуются минимальной частотой местных рецидивов, а прогрессирование опухолевого процесса проявляется в виде манифестации отдаленных метастазов.

Высокая частота выявленных метастазов в парааортальные лимфатические узлы в ближайшие после проведенного лечения сроки еще раз подтверждает необходимость выполнения парааортальной лимфаденэктомии у больных с метастатическим поражением подвздошных лимфатических узлов.

Анализ отдаленных результатов лечения продемонстрировал достоверное снижение частоты отдаленных метастазов у больных местнораспространенным раком шейки матки даже при назначении всего 3 курсов адъювантной монохимиотерапии. Дальнейшие исследования возможностей адъювантного лечения, интенсификации режимов и схем химиотерапии в этой наиболее многочисленной и сложной группе больных раком шейки матки, возможно, позволят добиться еще более высоких отдаленных результатов лечения.

Выводы

Назначение адъювантной химиотерапии у больных местнораспространенным раком шейки матки приводит к достоверному снижению частоты рецидивов и, как следствие, к повышению показателей общей и безрецидивной выживаемости при отсутствии выраженности побочных реакций.

Список литературы

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L.* Global cancer statistics 2020. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. – 2021. – № 71. – P. 209–249.

2. *Falcaro M., Castañon A., Ndlela B. Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, Elliss-Brookes L, Sasieni P.,* The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: A register-based observational study // Lancet. –2021. – № 398. – P. 2084–2092.

3. *Keelan S., Flanagan M., Hill A.D.K.* Evolving Trends in Surgical Management of Breast Cancer: An Analysis of 30 Years of Practice Changing Papers // Front Oncol. – 2021. – № 11. – P. 622–621.
4. *Franco I., Viswanathan A.N.* Radiation oncology management of stage III and IVA cervical carcinoma // Int J Gynecol Cancer. – 2022. – Vol. 32, № 3. – P. 231–238.
5. *Bedell S.L., Goldstein L.S., Goldstein A.R.* Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future // Sex Med Rev. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 28–37.
6. *Ranasinghe R., Mathai M.L., Zulli A.* Cisplatin for cancer therapy and overcoming chemoresistance // Heliyon. – 2022. – № 14. – P. 8 –9.
7. *Dasari S., Njiki S., Mbemi A., Yedjou CG, Tchounwou PB.* Pharmacological Effects of Cisplatin Combination with Natural Products in Cancer Chemotherapy // Int J Mol Sci. –2022. – Vol. 23, № 3. – P. 1532.

References

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L.* Global cancer statistics 2020. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209-249.
2. *Falcaro M., Castañon A., Ndlela B. Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, Elliss-Brookes L, Sasieni P.,* The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: A register-based observational study. Lancet. 2021; 398: 2084-2092.
3. *Keelan S., Flanagan M., Hill A.D.K.* Evolving Trends in Surgical Management of Breast Cancer: An Analysis of 30 Years of Practice Changing Papers. Front Oncol. 2021; 11: 622-621.
4. *Franco I., Viswanathan A.N.* Radiation oncology management of stage III and IVA cervical carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2022; 32(3): 231-238.
5. *Bedell S.L., Goldstein L.S., Goldstein A.R.* Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. Sex Med Rev. 2020; 8(1): 28-37.
6. *Ranasinghe R., Mathai M.L., Zulli A.* Cisplatin for cancer therapy and overcoming chemoresistance. Heliyon. 2022; 14: 8 -9.
7. *Dasari S., Njiki S., Mbemi A., Yedjou CG, Tchounwou PB.* Pharmacological Effects of Cisplatin Combination with Natural Products in Cancer Chemotherapy. Int J Mol Sci. 2022; 23(3): 1532.

© А.В. Кириллов и др., 2024
УДК 616.24-006.6-085.849.5
ББК 55.694.123-56
DOI: 10.31917/2504362

РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОМ НМРЛ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

А.В. Кириллов[1], И.Р. Агранов[1], 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], К.К. Лебедев[2,3], С.А. Гусейнова[3], Я.В. Белышева[4], Т.М. Шарабура[1], В.А. Чубенко[1], А.В. Мыслик[1], Н.В. Левченко[1], Н.М. Волков[1], В.В. Егоренков[1], А.А. Богданов[1], Ф.В. Моисеенко[1,2,3], В.М. Моисеенко[1]

[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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (Санкт-Петербург, Россия)

[3] Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального 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)

RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH INOPERABLE NSCLC DURING THERAPY WITH CHECKPOINT INHIBITORS

А.В. Кириллов[1]
Врач-радиотерапевт, заведующий отделением амбулаторного лечения с дневным стационаром ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,

И.Р. Агранов[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

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

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

А.С. Жабина[1,2]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог 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.

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»; врач-онколог КДЦ № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России.

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

К.К. Лебедев[2,3]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

С.А. Гусейнова[3]
Клинический ординатор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Я.В. Белышева[4]
Клинический ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».

Т.М. Шарабура[1]
Кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Минздрава России.

В.А. Чубенко[1]
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

А.В. Мыслик[1]
Врач-онколог, заведующий отделением Дневной стационар хирургических методов лечения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Н.В. Левченко[1]
Кандидат медицинских наук, заведующая отделением дневной стационар лекарственной противоопухолевой терапии (химиотерапевтический) ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
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».
А.А. Богданов[1]
Кандидат физико-математических наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
Ф.В. Моисеенко[1,2,3]
Доктор медицинских наук, 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; доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. Н.И. Мечникова» Минздрава РФ.
В.М. Моисеенко[1]
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова.

A.V. Kirillov[1]
Radiotherapist, head of the day hospital of Radiotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
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.
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]
PhD, 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]
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]
PhD, 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]
PhD, medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; Medical oncologist N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Assistant of the Department of Oncology Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
V.A. Heinstein[1]
PhD, pathologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
K.K. Lebedev[2,3]
PhD, medical oncologist N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Assistant of the Department of Oncology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Ya.V. Belysheva[3]
Resident of the Department of Oncology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
C.A. Guseinova[4]
Resident of the Department of Oncology North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
T.M. Sharabura[1,3]
PhD, head of Radiotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
V.A. Chubenko[1]
Phd, head of chemotherapy department St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
A.V. Myslik[1]
Medical oncologist, head of the department of the Day hospital for surgical methods, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
N.V. Levchenko[1]
PhD, Head of the department of day hospital for drug antitumor therapy (chemotherapeutic), St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
A.A. Bogdanov[1]
Researcher, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
N.M. Volkov[1]
PhD, 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[1]
PhD, 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, NorthWestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.

V.M. Moiseyenko[1]
Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, DSc, PhD, MD, Director, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

Цель: оценить влияние локального лечения, применяемого при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ) и олигометастатическом распространении, на фоне системной терапии с включением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на непосредственные и отдаленные показатели выживаемости пациентов.

Материалы и методы: анализ базы данных центра позволил выявить 117 больных, получавших ингибиторы контрольных точек по поводу неоперабельного НМРЛ с 2022 по 2024 гг. Среди них до прогрессирования болезни локальное лечение было проведено 7 пациентам (6%). Были оценены основные отдаленные результаты лечения: безрецидивная выживаемость, общая продолжительность жизни.

Результаты: время до прогрессирования в группе локального лечения составило 15,6 мес. [95% ДИ 9,8–21,3] против 11,2 месяцев [95% ДИ 6,1–16,2] в группе без локального лечения (p=0,476). В свою очередь, общая продолжительность жизни составила 17,2 мес. [95% ДИ 9,3–25,1] в группе с локальным лечением против 16,9 мес. [95% ДИ 12,8–21,1] у пациентов без локального лечения (p=0,558).

Вывод: применение лучевой терапии при олигометастатическом прогрессировании на фоне первой линии с включением иммунотерапии не позволило увеличить общую продолжительность жизни пациентов, однако привело к увеличению времени до прогрессирования на три месяца.

Ключевые слова: *НМРЛ, иммунотерапия, олигометастазирование, лучевая терапия.*

Purpose: to evaluate the effectiveness of radiation therapy used in oligometastatic syndrome recently in NSCLC against the background of systemic therapy with the inclusion of immune checkpoint inhibitors.

Methods: in a retrospective analysis of 117 patients, 17 received RT before progression on checkpoint inhibitors, 10 patients received local treatment before systemic therapy, and 7 patients received it while on systemic therapy. Symptomatic lesions in the brain, as well as metastases in the lungs and bones, were treated with RT.

Results: the time to progression in the local treatment group was 15.6 months [95% CI 9.8-21.3] versus 11.2 months [95% CI 6.1-16.2] in the group without local treatment (p=0.476). In turn, the overall survival was 17.2 months [95% CI 9.3-25.1] in the group with local treatment versus 16.9 months [95% CI 12.8-21.1] in patients without local treatment (p=0.558).

Conclusion: the use of radiation therapy for oligometastatic progression in the background of the 1st line with the inclusion of immunotherapy made it possible to increase the overall life expectancy of patients.

Key words: *NSCLC, immunotherapy, oligometastasis, radiotherapy.*

Введение

НМРЛ является одной из самых частых форм злокачественных опухолей, которые выявляются у взрослого населения. К сожалению, крайне часто данное онкологическое заболевание диагностируется на неоперабельной стадии. В течение последних десятилетий достигнуты значительные успехи в лекарственной терапии, открыты новые молекулярные подтипы НМРЛ, характеризующиеся повышенной чувствительностью к блокированию тех или иных молекулярно-генетических нарушений, разработаны принципиально различные методы подавления опухолевых клеток за счет активации иммунитета или блокирования драйверных нарушений. Несмотря на данные достижения, большинство опухолей с наличием метастатических очагов остаются неизлечимыми. Но развиваются не только методы противоопухолевого лечения, – расширяются и наши представления о канцерогенезе. Одной из концепций, появившейся благодаря развитию молекулярной генетики, стало представление о гетерогенности опухолевых клеток. На настоящий момент принято считать, что именно эта концепция определяет эволюционную изменчивость в опухоли и, как следствие, ее способность адаптироваться к большинству воздействий. С другой стороны, изменения, позволившие одному из клонов адаптироваться к условиям, изменившимся на фоне терапии, могут возникнуть позднее или вовсе не появиться в оставшихся клетках. Подобные гипотезы позволяют предположить, что локальное воздействие на опухолевые очаги целесообразно при условии, что число их ограничено – то есть при олигометастатической форме заболевания.

Применение лучевой терапии на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Концепция олигорезидуальной болезни на фоне применения лекарственной терапии и ингибиторов контрольных точек, в частности, происходит из концепции «зерна и почвы», предложенной Стивеном Педжетом [1]. Согласно этой теории, при определенном сочетании характеристик макроорганизма, опухолевых клеток и их микроокружения циркулирующие в кровотоке клетки могут путем сложно-

го многоступенчатого процесса создавать новые метастатические очаги. А при других условиях это может не происходить, что и наблюдается при олигометастатическом или олигорезидуальном характере опухолевого процесса. Его специфика заключается в том, что определенное сочетание внутренних и внешних факторов для опухолевых клеток бывает в ограниченном числе зон организма, где развиваются макроскопические метастазы. Теоретически, уничтожение этих остаточных или присутствовавших первично очагов локальным методом может привести к излечению от злокачественного новообразования, так как в прочих зонах у опухолевых клеток нет возможности формировать отдаленные метастазы [2]. Но многочисленные попытки идентифицировать молекулярно-генетические особенности, которые позволили бы безошибочно отличать олигометастатическое заболевание от полиметастатического, пока не привели к успеху. Тем не менее олигорезидуальная болезнь была охарактеризована на основании ее клинических особенностей, в частности, числа метастатических очагов. Так, число вторичных очагов, доходящее максимум до пяти, принято расценивать как олигометастазирование. Локальное воздействие на них до начала роста и при соблюдении безопасности этого метода может увеличивать эффективность системной терапии [3]. Одним из объяснений подобной синергии в эффекте может быть элиминация резервуара остаточных опухолевых клеток, которые в будущем могли бы явиться источником резистентных клонов [4].

Крайне важно отметить, что олигометастатическое заболевание при НМРЛ встречается отнюдь не редко. В одном из ретроспективных исследований с помощью ПЭТ/КТ было показано, что ограниченное число очагов наблюдается у 26% пациентов с впервые выявленным НМРЛ [5]. В последнее время – в основном на фоне применения таргетных препаратов, –наблюдается существенное улучшение показателей выживаемости при комбинировании системной терапии и локального воздействия. Так, проведение лучевой терапии (ЛТ) у пациентов с ограниченным числом метастатических очагов увеличивало вероятность локального контроля в течение 2 лет до 90% [6]. В одном из метаанализов на примере 924 пациентов с олигометастатическим НМРЛ было продемонстрировано не только достижение контроля в облученных зонах, но, что еще важнее, и выраженное снижение риска смерти (HR=0,44, p<0,001) [7]. Проспективные исследования подтверждают высокое клиническое значение локального лечения, которое существенно увеличивает продолжительность эффекта системной терапии в тех случаях, когда его можно безопасно применять. Так, в одном из исследований на небольшой группе пациентов (n=18) с изолированным метастатическим поражением надпочечника было доказано, что проведение ЛТ позволяло увеличить время до прогрессирования (ВДП) с 4,2 мес. до 12 мес. [8]. Другое исследование со сходной концепцией было досрочно прервано по решению этического комитета в связи с существенным преимуществом в выживаемости пациентов экспериментальной группы (11,9 против 3,9 мес.) [9]. Несмотря на абсолютное подтверждение общей концепции, конкретных исследований с использованием ЛТ на фоне ингибиторов контрольных точек проведено не так уж много.

Применение ЛТ при прогрессировании на фоне терапии ингибиторами контрольных точек

Олигометастатическое прогрессирование на фоне системой терапии заключается в увеличении одного из метастатических очагов, ограниченного их числа или в появлении некоторых новых очагов [10, 11]. Как известно, широкое клиническое применение при НМРЛ нашли таргетные препараты, при которых олигометастатическое прогрессирование было связано с появлением клона, характеризующегося приобретенной резистентностью к используемому препарату [12, 13]. Возможность данного профиля прогрессирования существенно отличала таргетные препараты от применявшихся ранее менее специфичных цитостатиков, поскольку подавление резистентного клона с помощью того или иного локального метода позволяло не прекращать проводимую системную терапию и значительно продлить интервал до смены препарата [14, 15]. Относительно недавно было продемонстрировано, что олигометастатическое прогрессирование может возникнуть и при лечении ингибиторами контрольных точек, но даже в этом случае с помощью локальных методов можно достичь контроля заболевания [16, 17]. В цитируемой работе дан ретроспективный анализ 15 пациентов, которым было проведено локальное лечение при олигометастатическом прогрессировании, развившемся в процессе терапии ингибиторами контрольных точек. Результаты оказались впечатляющими: 11 из 15 пациентов терапия была продолжена, что позволило достичь в 92% случаев двухлетней выживаемости и существенного увеличения ВДП (12,9 против 10,0 мес., p=0,006), а также общей продолжительности жизни (26,3 против 18,5 мес., p=0,001). Другое актуальное исследование включало пациентов с опухолями молочной железы и легкого и олигопрогрессированием на фоне системного лечения [18]. В данную работу были включены 59 пациентов с опухолями легкого из которых иммунотерапию получали 77% и 82% в группах с ЛТ и стандартным подходом соответственно. Надо сказать, что у большинства пациентов олигопрогрессирование заключалось в одновременном увеличении 2–5 метастатических очагов. Проведение локального лечения позволяло увеличить ВДП с 2,2 мес. до 10 (p=0,0039) [19, 20].

Таким образом, актуальность означенной клинической проблемы, а также обнадеживающие данные

литературы легли в основу исследования данных реальной клинической практики среди пациентов, получавших лечение на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова».

Материалы и методы

Подбор пациентов, которым радиотерапевтические методы лечения применялись до начала терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа или уже во время ее проведения производился ретроспективно на основании анализа базы клинических наблюдений ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» с 2022 по 2024 гг. В базе было идентифицировано 117 пациентов, которые получали терапию ингибиторами контрольных точек в первой линии лечения. Решение об оптимальной тактике лечения формировалось в рамках мультидисциплинарной врачебной комиссии.

Выяснилось, что из 117 пациентов до прогрессирования на фоне ингибиторов контрольных точек ЛТ проводилась 17 пациентам, причем 10 из 17 пациентов терапия проводилась до начала системного лечения. Начало лечения с локальной ЛТ применялось в 9 из 10 случаев у больных с симптомным поражением головного мозга. Из них только у одного пациента на момент начала лечения не было экстракраниального поражения. В 1 из 10 случаев локальному лечению был подвергнут очаг в кости в связи с угрозой патологического перелома. В 3 из 10 случаев кроме головного мозга локальное лечение было проведено на очаги в легком и костях. Данная группа была исключена из финального анализа в связи с неблагоприятным прогнозом пациентов с симптомным поражением головного мозга. На фоне системной терапии локальное лечение было проведено лишь 7 из 117 больных (6%). Клинические характеристики этой группы по сравнению с больными, которым не проводилась ЛТ, представлены в таблице 1. Мы разделили данных пациентов на группу, в которой лечение было проведено до начала иммунотерапии (ИТ), и больных, у которых ЛТ была проведена уже на фоне системного лечения с целью консолидации.

Результаты

У включенных в исследование пациентов были оценены результаты лечения. ВДП в группе локального лечения составила 15,6 мес. [95% ДИ 9,8–21,3] против 11,2 мес. [95% ДИ 6,1–16,2] в группе без локального лечения (p=0,476). В свою очередь, общая продолжительность жизни составила 17,2 мес. [95% ДИ 9,3–25,1] в группе с локальным лечением против 16,9 мес. [95% ДИ 12,8–21,1] у пациентов без локального лечения (p=0,558), рис. 1. В связи с небольшой анализируемой выборкой выявленные различия не достигли статистической значимости. Крайне важно обратить внимание на то, что, к сожалению, локальному воздействию были подвергнуты не все метастатические очаги.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого, получавших ИТ

Характеристика пациентов		ЛТ + ИТ		ИТ		Всего
		n	%	n	%	n
Пол	Мужской	5	71,4%	89	80,9%	94
	Женский	2	28,6%	21	19,1%	23
Гистологический подтип	Аденокарцинома	6	85,7%	57	51,8%	63
	Плоскоклеточный рак	1	14,3%	53	48,2%	54
Уровень экспрессии PD-L1	<1%	2	28,6%	15	13,6%	17
	1–49	3	42,9%	22	20,0%	25
	>50%	1	14,3%	29	26,4%	30
	Не определен	1	14,3%	44	40,0%	45
Первая линия терапии	ИТ	1	14,3%	41	37,3%	42
	ХТ+ИТ	6	85,7%	69	62,7%	75
Эффект терапии	СЗ	97	88,2%	5	71,4%	102
	ПР	3	2,7%	0	0,0%	3
	ЧР	4	3,6%	1	14,3%	5
	ПЗ	6	5,5%	1	14,3%	7

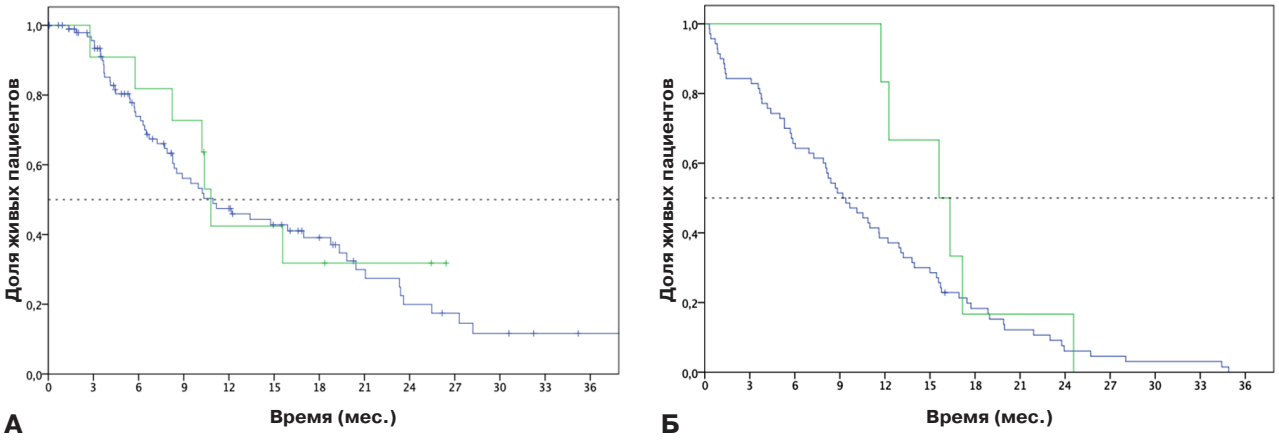


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера для пациентов, получавших локальное лечение (зеленая кривая) и не получавших такового (синяя кривая). А – для ВБП, Б – для ОВ.

Таблица 2.

Индивидуальная клиническая характеристика пациентов, получавших ЛТ до прогрессирования на фоне системной терапии с использованием ингибиторов контрольных точек

Пол	Возраст	Гистология	Уровень экспрессии PD-L1	Системная терапия	Зоны метастатического поражения	Длительность лечения до ЛТ (мес.)	Зона ЛТ	Способ облучения	Все ли очаги облучили?	Длительность лечения после ЛТ (мес.)	ВДП (мес.)	ОВ (мес.)
М	65	Адено*	1–49%	ХИТ**	л/у	10	легкие	СТЛТ****	да	8,4+	18,4 +	18,4+
М	67	Адено	< 1%	ХИТ	кости	1	кости	СТЛТ	нет	9,8	10,8	16,3
Ж	64	Адено	не оценен	ХИТ	легкие, л/у, кости, головной мозг	1	головной мозг	ДЛТ***** + СТЛТ	нет	11,2+	12,2 +	12,9
Ж	59	Адено	1–49%	ХИТ	головной мозг, л/у, надпочечник, печень	2	головной мозг	ДЛТ	нет	8,3+	10,3 +	15,6
Ж	42	Адено	не оценен	ХИТ	кости, головной мозг	4	головной мозг + кости	ДЛТ + СТЛТ	нет	6,2	10,2	12,2 +
М	70	Плоскоклеточный	> 50%	ИТ***	легкие, кости	2	легкие	СТЛТ	нет	23,4+	25,4 +	25,4 +
М	69	Адено	< 1%	ХИТ	легкие, головной мозг	5	головной мозг	ДЛТ	нет	5,4	10,4	17,2

*Адено – аденокарцинома, **ХИТ – химиоиммунотерапия, ***ИТ – монотерапия ингибиторами контрольных точек, ****СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия, *****ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.

На втором этапе нашей работы из 117 пациентов, получавших лекарственную терапию с использованием ингибиторов контрольных точек по поводу метастатического НМРЛ, были отобраны 65 пациентов у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Из них локальное лечение по поводу олигометастатического прогрессирования было проведено 11 пациентам. Существенных различий в клинических характеристиках группы с олигометастатическим прогрессированием выделить не удалось, так как в ней, равно как и в общей группе, преобладали пациенты с аденокарциномой легкого (63,6% против 79,2%). У большинства пациентов не определяли уровень экспрессии PD-L1, однако у них отсутствовали и молекулярные нарушения EGFR, ALK, ROS1. Практически половина пациентов получала иммунотерапию в монорежиме. Время до прогрессирования в группах с поли- и олигопрогрессированием также было почти одинаковым – 10,8 против 10,2 мес. (p=0,400). Общая же продолжительность жизни была в абсолютных числах выше в группе с проведенным локальным лечением: 15,8 против 19,0 мес. (p=0,510),

Таблица 3.

Индивидуальная клиническая характеристика пациентов с олигометастатическим прогрессированием на фоне терапии с использованием ингибиторов контрольных точек

Пол	Возраст	Гистологическая форма	Мутационный статус (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS)	Экспрессия PD-L1	Первая линия	ВБП	Характер прогрессирования	Локализация поражения, подвергнутого ЛТ	Способ облучения	ВДП после ЛТ
Ж	59	Адено*	нет	не определена	ХИТ***	8,53	Новый очаг (таламус)	Головной мозг	ДЛТ******	22,6
М	54	Адено	нет	не определена	ИТ****	4,13	Симптомные очаги в костях	Кости	СТЛТ*******	0,0
М	59	Адено	нет	>50%	ИТ	27,30	Изолированное в г/м*****	Головной мозг + другое	ДЛТ + СТЛТ	4,1
М	59	Адено	нет	<1%	ХИТ	23,40	Надпочечник + л/у средостения	Другое	ДЛТ	1,0
М	67	Адено	нет	не определена	ИТ	6,30	Изолированное в г/м	Головной мозг	СТЛТ	7,5
Ж	59	Неспециф**	нет	не определена	ИТ	7,9 +	Изолированное в г/м	Головной мозг	СТЛТ	7,0
М	53	Адено	KRASmut	>50%	ИТ	6,9 +	Изолированное в г/м	Головной мозг	ДЛТ	4,2
Ж	43	Адено	нет	<1%	ХИТ	13,40	Лептоменингеальное поражение	Другое	ДЛТ + СТЛТ	6,2
Ж	64	Плоскоклеточный	нет	не определена	ХИТ	10,23	Изолированное в г/м	Головной мозг	СТЛТ	3,8
М	65	Адено	нет	не определена	ИТ	18,77	Очаги в г/м +лептоменингеальное поражение	Головной мозг	ДЛТ + СТЛТ	10,2
М	63	Неспециф	нет	не определена	ХИТ	2,87	Изолированное в г/м	Головной мозг	ДЛТ + СТЛТ	1,2

*Адено – аденокарцинома, **неспециф – неспецифицированная карцинома, ***ХИТ – химиоиммунотерапия, ****ИТ – монотерапия ингибиторами контрольных точек, *****г/м – головной мозг, ******ДЛТ – дистанционная лучевая терапия, *******СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия.

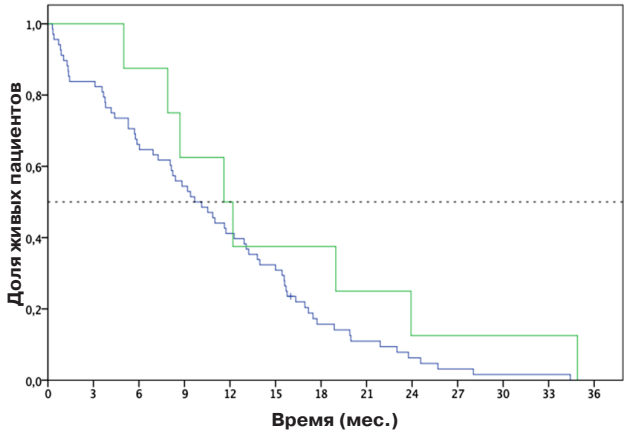


Рис. 2. *Кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости пациентов без локального лечения (синяя кривая) и пациентов с олигометастатическим прогрессированием, получивших локальное лечение (зеленая кривая).*

рис. 2. Существенной особенностью представленной группы пациентов является то, что ЛТ применялась наиболее часто при изолированном прогрессировании в головном мозге. Важно обратить внимание, что как минимум 6 из 12 пациентов смогли продолжать прежнюю терапию в течение более полугода после локального лечения олигопрогрессирующих очагов.

Выводы

Данный обзор литературы и представление двух серий пациентов, получавших лечение в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» позволяют сделать 2 принципиальных вывода. Во-первых, согласно литературным данным, проведение локального лечения приводит к увеличению продолжительности эффекта системной терапии, что теоретически должно отражаться и на продолжительности жизни пациентов. В нашей работе применение локального лечения привело к увеличению продолжительности жизни лишь в группе с лечением до прогрессирования, имевшего олигометастатический характер. Применение же локального лечения до иммунотерапии или во время ее проведения не позволило увеличить ни продолжительность ВДП на фоне первой линии, ни общую продолжительность жизни. Наиболее очевидным объяснением подобных результатов является гетерогенность группы пациентов, которым локальное лечение было проведено до начала системной терапии. Так, среди этих больных выделяется группа с метастатическим поражением головного мозга, где локальное воздействие предполагалось по стандартам лечения и при этом не сопровождалось проведением

лучевой терапии на оставшиеся экстракраниальные очаги. Таким образом, для этой группы был достигнут контроль облученных очагов, но также имелись еще и необлученные очаги, которые, по-видимому, и повлияли на продолжительность эффекта. Вторым важным выводом, который напрашивается по результатам сравнения наших результатов и данных крупных исследований, – это невысокая частота своевременного выявления олигометатстатического заболевания и, как следствие, применение более агрессивного подхода в лечении. В нашем исследовании частота применения локального лечения была ниже, чем в литературных данных, но близка к таковой по частоте олигометастатического заболевания – 15,4% (18 из 117 пациентов, получавших иммунотерапию). При исключении из расчета пациентов, у которых облучению подверглись все имевшиеся очаги, а это 5 из 117 больных (4%), доля своевременного агрессивного лечения оказалась значительно ниже, нежели результаты, приведенные в литературе.

Список литературы

1. *Fidler I.J.* The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited // Nature Reviews Cancer. – 2003. – Vol. 3. – P. 453–458.

2. *Mazzola R., Jereczek-Fossa B.A., Antognoni P., Di Muzio N., Nicosia L., Lancia A., Fazio I., Chiesa S., Osti M.F., Pergolizzi S., Franceschini D., Gentile P., Triggiani L., Alongi F.* OLIGO-AIRO: a national survey on the role of radiation oncologist in the management of OLIGO-metastatic patients on the behalf of AIRO // Med Oncol. – 2021. – Vol. 38, № 5. – P. 48.

3. *Kowalchuk R.O., Johnson-Tesch B.A., Marion J.T., Mullikin T.C., Harmsen W.S., Rose P.S., Siontis B.L., Kim D.K., Costello B.A., Morris J.M., Gao R.W., Shiraishi S., Lucido J.J., Sio T.T., Trifiletti D.M., Olivier K.R., Owen D., Stish B.J., Waddle M.R., Laack N.N., Park S.S., Brown P.D., Merrell K.W.* Development and Assessment of a Predictive Score for Vertebral Compression Fracture After Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Metastases // JAMA Oncol. – 2022. – Vol. 8, № 3. – P. 412–419.

4. *Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S., Larkin J., Endesfelder D., Gronroos E., Martinez P., Swanton C.* Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 883–892.

5. *Parikh R.B., Cronin A.M., Kozono D.E., Oxnard G.R., Mak R.H., Jackman D.M., Lo P.C., Baldini E.H., Johnson B.E., Chen A.B.* Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2014. – Vol. 89, № 4. – P. 880–887.

6. *Milano M.T., Katz A.W., Zhang H., Okunieff P.* Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. – Vol. 83, № 3. – P. 878–886.

7. *Petrelli F., Ghidini A., Cabiddu M., Tomasello G., De Stefani A., Bruschieri L., Vitali E., Ghilardi M., Borgonovo K., Barni S., Trevisan F.* Addition of radiotherapy to the primary tumour in oligometastatic NSCLC: A systematic review and meta-analysis // Lung Cancer. – 2018. – Vol. 126. – P. 194–200.

8. *Conibear J., Chia B., Ngai Y., Bates A.T., Counsell N., Patel R., Eaton D., Faivre-Finn C., Fenwick J., Forster M., Hanna G.G., Harden S., Mayles P., Moinuddin S., Landau D., Gillies E.F., Flynn J., Zhang Z., Rimner A.* Study protocol for the SARON trial: a multicentre, randomised controlled phase III trial comparing the addition of stereotactic ablative radiotherapy and radical radiotherapy with standard chemotherapy alone for oligometastatic non-small cell lung cancer // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, № 4. – P. e020690.

9. *Gomez D.R., Blumenschein G.R. Jr, Lee J.J., Hernandez M., Ye R., Camidge D.R., Doebele R.C., Skoulidis F., Gaspar L.E., Gibbons D.L., Karam J.A., Kavanagh B.D., Tang C., Komaki R., Louie A.V., Palma D.A., Tsao A.S., Sepesi B., Williams N., Zhang J., Shi Q., Wang X.S., Swisher S.G.* Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. 1672–1682.

10. *Schoenfeld A.J., Hellmann M.D.* Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors // Cancer Cell. – 2020. – Vol. 37, № 4. – P. 443–455.

11. *Heo J.Y., Yoo S.H., Suh K.J., Kim S.H., Kim Y.J., Ock C.Y., Kim D.W., Heo D.S., Lee J.S.* Clinical pattern of failure after a durable response to immune check inhibitors in non-small cell lung cancer patients // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 2514.

12. *Togashi Y., Masago K., Fukudo M., Terada T., Fujita S., Irisa K., Sakamori Y., Kim Y.H., Mio T., Inui K., Mishima M.* Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer // J Thorac Oncol. – 2010. – Vol. 5, № 7. – P. 950–955.

13. *Sequist L.V., Waltman B.A., Dias-Santagata D., Digumarthy S., Turke A.B., Fidias P., Bergethon K., Shaw A.T., Gettinger S., Iafrate A.J., Mino-Kenudson M., Engelman J.A.* Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors // Sci Transl Med. – 2011. – Vol. 3, № 75. – P. 75ra26.

14. *Doebele R.C., Pilling A.B., Aisner D.L., Kutateladze T.G., Le A.T., Weickhardt A.J., Kondo K.L., Linderman D.J., Heasley L.E., Franklin W.A., Varella-Garcia M.* Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer // Clin Cancer Res. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 1472–1482.

15. *Jiang T., Chu Q., Wang H., Zhou F., Gao G., Chen X., Li H., Xu Q., Wu F., Xiong A., Zhao J., Xu Y., Su C., Ren S., Zhou C., Hirsch F.R.* EGFR-TKIs plus local therapy demonstrated survival benefit than EGFR-TKIs alone in EGFR-mutant NSCLC patients with oligometastatic or oligoprogressive liver metastases // Int J Cancer. – 2019. – Vol. 144, № 10. – P. 2605–2612.

16. *Gettinger S.N., Wurtz A., Goldberg S.B., Rimm D.L., Schalper K.A., Kaech S.M., Kavathas P.B., Chiang A.C., Lilenbaum R., Zelterman D., Politi K.* Clinical Features and Management of Acquired Resistance to PD-1 Axis Inhibitors in 26 Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // J Thorac Oncol. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. 831–839.

17. *Xu Y., Li H., Fan Y.* Progression Patterns, Treatment, and Prognosis Beyond Resistance of Responders to Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // Front Oncol. – 2021. – Vol. 11. – P. 642883.

18. *Tsai C.J., Yang J.T., Shaverdian N., Patel J., Shepherd A.F., Eng J., Guttmann D., Yeh R., Gelblum D.Y., Namakydoust A., Preeshagul I., Modi S., Seidman A., Traina T., Drullinsky P., Flynn J., Zhang Z., Rimner A., Gillespie E.F., Gomez D.R., Lee N.Y., Berger M., Robson M.E., Reis-Filho J.S., Riaz N., Rudin C.M., Powell S.N.* CURB Study Group. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, controlled, phase 2 study // Lancet. – 2024. – Vol. 403, № 10422. – P. 171–182.

19. *Tsai C.J., Yang J.T., Shaverdian N., Patel J., Shepherd A.F., Eng J., Guttmann D., Yeh R., Gelblum D.Y., Namakydoust A., Preeshagul I., Modi S., Seidman A., Traina T., Drullinsky P., Flynn J., Zhang Z., Rimner A., Gillespie E.F., Gomez D.R., Lee N.Y., Berger M., Robson M.E., Reis-Filho J.S., Riaz N., Rudin C.M., Powell S.N.* CURB Study Group. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, controlled, phase 2 study // Lancet. – 2024. – Vol. 403, № 10422. – P. 171–182.

20. *Iyengar P., Wardak Z., Gerber D.E., Tumati V., Ahn C., Hughes R.S., Dowell J.E., Cheedella N., Nedzi L., Westover K.D., Pulipparacharuvil S., Choy H., Timmerman R.* Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. e173501.

References

1. *Fidler I.J.* The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. Nature Reviews Cancer. 2003; 3: 453-458. Doi: 10.1038/nrc1135.

2. *Mazzola R., Jereczek-Fossa B.A., Antognoni P., Di Muzio N., Nicosia L., Lancia A., Fazio I., Chiesa S., Osti M.F., Pergolizzi S., Franceschini D., Gentile P., Triggiani L., Alongi F.* OLIGO-AIRO: a national survey on the role of radiation oncologist in the management of OLIGO-metastatic patients on the behalf of AIRO. Med Oncol. 2021; 38(5): 48. Doi:10.1007/s12032-021-01493-y.

3. *Kowalchuk R.O., Johnson-Tesch B.A., Marion J.T., Mullikin T.C., Harmsen W.S., Rose P.S., Siontis B.L., Kim D.K., Costello B.A., Morris J.M., Gao R.W., Shiraishi S., Lucido J.J., Sio T.T., Trifiletti D.M., Olivier K.R., Owen D., Stish B.J., Waddle M.R., Laack N.N., Park S.S., Brown P.D., Merrell K.W.* Development and Assessment of a Predictive Score for Vertebral Compression Fracture After Stereotactic Body Radiation Therapy for Spinal Metastases. JAMA Oncol. 2022; 8(3): 412-419. Doi:10.1001/jamaoncol.2021.7008.

4. *Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S., Larkin J., Endesfelder D., Gronroos E., Martinez P., Swanton C.* Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. N Engl J Med. 2012; 366: 883-892. Doi:10.1056/NEJMoa1113205.

5. *Parikh R.B., Cronin A.M., Kozono D.E., Oxnard G.R., Mak R.H., Jackman D.M., Lo P.C., Baldini E.H., Johnson B.E., Chen A.B.* Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014; 89(4): 880-887. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.007.

6. *Milano M.T., Katz A.W., Zhang H., Okunieff P.* Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83(3): 878-886. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.036.

7. *Petrelli F., Ghidini A., Cabiddu M., Tomasello G., De Stefani A., Bruschieri L., Vitali E., Ghilardi M., Borgonovo K., Barni S., Trevisan F.* Addition of radiotherapy to the primary tumour in oligometastatic NSCLC: A systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. 2018; 126: 194-200. Doi: 10.1016/j.lungcan.2018.11.017.

8. *Conibear J., Chia B., Ngai Y., Bates A.T., Counsell N., Patel R., Eaton D., Faivre-Finn C., Fenwick J., Forster M., Hanna G.G., Harden S., Mayles P., Moinuddin S., Landau D., Gillies E.F., Flynn J., Zhang Z., Rimner A.* Study protocol for the SARON trial: a multicentre, randomised controlled phase III trial comparing the addition of stereotactic ablative radiotherapy and radical radiotherapy with standard chemotherapy alone for oligometastatic non-small cell lung cancer. BMJ Open. 2018; 8(4): e020690. Doi: 10.1136/bmjopen-2017-020690.

9. *Gomez D.R., Blumenschein G.R. Jr, Lee J.J., Hernandez M., Ye R., Camidge D.R., Doebele R.C., Skoulidis F., Gaspar L.E., Gibbons D.L., Karam J.A., Kavanagh B.D., Tang C., Komaki R., Louie A.V., Palma D.A., Tsao A.S., Sepesi B., Williams N., Zhang J., Shi Q., Wang X.S., Swisher S.G.* Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016; 17(12): 1672-1682. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30532-0.

10. *Schoenfeld A.J., Hellmann M.D.* Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. Cancer Cell. 2020; 37(4): 443-455. Doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.017.

11. *Heo J.Y., Yoo S.H., Suh K.J., Kim S.H., Kim Y.J., Ock C.Y., Kim D.W., Heo D.S., Lee J.S.* Clinical pattern of failure after a durable response to immune check inhibitors in non-small cell lung cancer patients. Sci Rep. 2021; 11(1): 2514. Doi: 10.1038/s41598-021-81666-x.

12. *Togashi Y., Masago K., Fukudo M., Terada T., Fujita S., Irisa K., Sakamori Y., Kim Y.H., Mio T., Inui K., Mishima M.* Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2010; 5(7): 950-955. Doi: 10.1097/JTO.0b013e3181e2138b.

13. *Sequist L.V., Waltman B.A., Dias-Santagata D., Digumarthy S., Turke A.B., Fidias P., Bergethon K., Shaw A.T., Gettinger S., Iafrate A.J., Mino-Kenudson M., Engelman J.A.* Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med. 2011; 3(75): 75ra26. Doi: 10.1126/scitranslmed.3002003.

14. *Doebele R.C., Pilling A.B., Aisner D.L., Kutateladze T.G., Le A.T., Weickhardt A.J., Kondo K.L., Linderman D.J., Heasley L.E., Franklin W.A., Varella-Garcia M.* Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2012; 18(5): 1472-1482. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2906.

15. *Jiang T., Chu Q., Wang H., Zhou F., Gao G., Chen X., Li H., Xu Q., Wu F., Xiong A., Zhao J., Xu Y., Su C., Ren S., Zhou C., Hirsch F.R.* EGFR-TKIs plus local therapy demonstrated survival benefit than EGFR-TKIs alone in EGFR-mutant NSCLC patients with oligometastatic or oligoprogressive liver metastases. Int J Cancer. 2019; 144(10): 2605-2612. Doi: 10.1002/ijc.31962.

16. *Gettinger S.N., Wurtz A., Goldberg S.B., Rimm D.L., Schalper K.A., Kaech S.M., Kavathas P.B., Chiang A.C., Lilenbaum R., Zelterman D., Politi K.* Clinical Features and Management of Acquired Resistance to PD-1 Axis Inhibitors in 26 Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2018; 13(6): 831-839. Doi: 10.1016/j.jtho.2018.03.008.

17. *Xu Y., Li H., Fan Y.* Progression Patterns, Treatment, and Prognosis Beyond Resistance of Responders to Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Front Oncol. 2021; 11: 642883. Doi: 10.3389/fonc.2021.642883.

18. *Tsai C.J., Yang J.T., Shaverdian N., Patel J., Shepherd A.F., Eng J., Guttmann D., Yeh R., Gelblum D.Y., Namakydoust A., Preeshagul I., Modi S., Seidman A., Traina T., Drullinsky P., Flynn J., Zhang Z., Rimner A., Gillespie E.F., Gomez D.R., Lee N.Y., Berger M., Robson M.E., Reis-Filho J.S., Riaz N., Rudin C.M., Powell S.N.* CURB Study Group. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet. 2024; 403(10422): 171-182. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)01857-3.

19. *Tsai C.J., Yang J.T., Shaverdian N., Patel J., Shepherd A.F., Eng J., Guttmann D., Yeh R., Gelblum D.Y., Namakydoust A., Preeshagul I., Modi S., Seidman A., Traina T., Drullinsky P., Flynn J., Zhang Z., Rimner A., Gillespie E.F., Gomez D.R., Lee N.Y., Berger M., Robson M.E., Reis-Filho J.S., Riaz N., Rudin C.M., Powell S.N.* CURB Study Group. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet. 2024; 403(10422): 171-182. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)01857-3.

20. *Iyengar P., Wardak Z., Gerber D.E., Tumati V., Ahn C., Hughes R.S., Dowell J.E., Cheedella N., Nedzi L., Westover K.D., Pulipparacharuvil S., Choy H., Timmerman R.* Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018; 4(1): e173501. Doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3501.

© М.А. Красавина и др., 2024
УДК 616.24-006.6-085.849
ББК 55.694.123-056
DOI: 10.31917/2504372

РОЛЬ РАДИОТЕРАПИИ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОМ EGFR-МУТИРОВАННОМ НМРЛ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.А. Красавина[1], А.В. Кириллов[1], И.Р. Агранов[1], А.Г. Иевлева[2], 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.Ю. Халтурин[3], Я.В. Белышева[4], С.А. Гусейнова[3], Т.М. Шарабура[1], В.А. Чубенко[1], А.В. Мыслик[1], Н.В. Левченко[1], А.А. Богданов[1], Н.М. Волков[1], В.В. Егоренков[1], Ф.В. Моисеенко[1,2,3], В.М. Моисеенко[1]

ROLE OF RADIOTHERAPY IN TREATMENT OF NON-OPERABLE EGFR-MUTATED NSCLC

М.А. Красавина[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д.68А, лит А.
А.В. Кириллов[1]
врач-радиотерапевт, заведующий отделением амбулаторного лечения с дневным стационаром (в составе радиологического), ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
И.Р. Агранов[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
А.Г. Иевлева[2]
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, научная лаборатория молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
Е.В. Артемьева[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
А.С. Жабина[1,2]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
С.А. Белухин[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
М.Л. Макаркина[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
Е.О. Елсакова[1]
Врач-онколог, ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
А.П. Оганесян[1,2,4]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
В.А. Хейнштейн[1]
Кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
В.Ю. Халтурин[3]
Доцент кафедры онкологии, ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. Н.И. Мечникова».
Я.В. Белышева[4]
Врач-ординатор по специальности «онкология», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ.
С.А. Гусейнова[3]
Врач-ординатор по специальности «онкология», ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ.
Т.М. Шарабура[1]
Кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением, ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
В.А. Чубенко[1]
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
А.В. Мыслик[1]
врач-онколог, заведующий отделением Дневной стационар хирургических методов лечения, ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
Н.В. Левченко[1]
Кандидат медицинских наук, заведующая отделением Дневной стационар лекарственной противоопухолевой терапии (химиотерапевтический) ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
А.А. Богданов[1]
Кандидат физико-математических наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

[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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

Н.М. Волков[1]
Кандидат медицинских наук, начальник отделений химиотерапевтического и радиологического профиля ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
В.В. Егоренков[1]
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части (по хирургической помощи) ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
Ф.В. Моисеенко[1,2,3]
Доктор медицинских наук, 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; доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ.
В.М. Моисеенко[1]
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(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,
A.V. Kirillov[1]
Radiotherapist, head of the day hospital of Radiotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
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.
A.G. Ievleva[1]
Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia.
E.V. Artemieva[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.
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. Oganesyan[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, Pathologist, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
V.Yu. Khalturin[3]
Clinical oncologist, Professor in Oncology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Ya.V. Belysheva[4]
Resident in medical oncology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
C.A. Guseinova[3]
Resident in medical oncology, Mechnikov North-West State Medical University.
T.M. Sharabura[1]
Candidate of Medicine, head of Radiotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
V.A. Chubenko[1]
Candidate of Medicine, Head of Chemotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov,
A.V. Myslik[1]
Medical oncologist, head of the department of the Day hospital for surgical methods, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
N.V. Levchenko[1]
Candidate of Medicine, Medical oncologist, Head of the department of day hospital for drug antitumor therapy (chemotherapeutic), «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
A.A. Bogdanov[1]
PhD, Deputy director for science, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
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.
V.V. Egorenkov[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.
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.
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. Значимость интеграции локальных методов лечения в ведение пациентов с распространенными онкологическими заболеваниями, в том числе и немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), подтверждается всевозрастающим числом клинических исследований. Локальные методы при НМРЛ с активирующими мутациями могут применяться для купирования некоторых неотложных состояний, для консолидации и при прогрессировании. В частности, локальные методы эффективны у пациентов с олигометастатическим процессом и олигопрогрессированием, а также при поражении головного мозга. Данное исследование анализирует влияние локальных методов лечения у пациентов с EGFR-позитивным НМРЛ на выживаемость по данным реальной клинической практики.

Материалы и методы. Исследование представляет собой ретроспективный анализ 230 случаев лечения EGFR-позитивного НМРЛ в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» с 2022 по 2024 годы. Были идентифицированы 2 когорты пациентов: с метастазами в головной мозг и без таковых. Сравнивалось влияние локального лечения на выживаемость в каждой из этих групп в отдельности, а также среди операбельных, олигометастатических и прочих пациентов без поражения ЦНС.

Результаты. Ретроспективно оценена выживаемость 53 пациентов с поражением ЦНС и 108 пациентов без поражения ЦНС. Применение локальных методов лечения стабильно приводило к увеличению цифр выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) практически во всех подгруппах. При наличии метастазов в ЦНС медиана ВБП составила 11,5 мес. против 15,6 мес. при проведении локального лечения очагов в головном мозге (p=0,940). Общая выживаемость в данной группе пациентов также повышалась при проведении локального лечения на метастазы в головном мозге: 18,5 мес. против 32,5 мес. (p=0,119). При отсутствии метастазов в головной мозг добавление локального лечения позволило достигнуть ВБП 19,6 мес. против 15,9 мес. (p=0,378). Общая же выживаемость у этих пациентов была выше в группе, где не применялось локальное лечение и составила 56,0 мес. против 53,9 (p=0,322). При анализе различных групп пациентов без метастазов в ЦНС медиана ВБП для прооперированных пациентов при применении локального лечения составила 20,7 мес. против 19,1 (p=0,831), для олигометастатических случаев заболевания медиана ВБП также была выше в группе локального лечения – 12,1 мес. против 6,5 мес. (p=0,435). Что касается пациентов, не входящих в эти 2 группы, тренд на увеличение ВБП при применении локального лечения прослеживался и у них: 21,5 мес. против 15,2 мес. (p=0,180).

Заключение. При применении локального лечения у пациентов с метастатическим EGFR-позитивным НМРЛ отчетливо наблюдается тренд на увеличение показателей выживаемости. Попытки выделения наиболее прогностически благоприятных групп с наибольшим потенциальным выигрышем от добавления локальных методов воздействия на опухолевые очаги представляются достаточно важными.

Ключевые слова: *Немелкоклеточный рак легкого, радиотерапия, мутация EGFR.*

Background. Many clinical trials confirm the importance of local treatment integration in treatment of metastatic cancer patients, including NSCLC. Local methods can be applied for oncologic emergencies treatment, as a consolidation therapy, during progression, for patients with oligometastatic disease or with oligoprogression, and for CNS metastases control. This real world data trial analyses survival depending of local treatments usage in EGFR-positive NSCLC.

Material and methods. This retrospective trial included 230 cases of EGFR-positive NSCLC treated in St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov from 2022 to 2024. Two cohorts of patients were identified, with and without CNS involvement. Local treatment influence on survival was analyzed in each group, as well as in resectable, oligometastatic and others groups of patients without brain metastases.

Results. Survival of 53 patients with CNS involvement and 108 patients without CNS involvement was analyzed. Local treatment usage led to PFS and OS improvement almost in all cohorts and subgroups. Among patients with CNS metastases median PFS was 11,47 month versus 15,60 months with local treatment (p=0,940). Median OS also favored local treatment group: 18,47 months versus 32,47 months (p=0,119). Among patients without brain metastases median PFS was 19,63 months versus 15,87 months without local treamtment (p=0,378). Median OS was higher without local treatment – 56,0 versus 53,87 (p=0,322). Median PFS for resectable patients without brain metastases was 20,73 months versus 19,10 months without local treatment (p=0,831), for oligometastatic cases 12,10 months versus 6,53 months (p=0,435) which also favored local treatment group. For other patients PFS improvement after local treatment was also shown with median PFS 21,5 months versus 15,2 months (p=0,180).

Conclusion. Local treatment usage in patients with EGFR-mutated NSCLC numerically improves survival results. Small number of patients demonstrates that treatment strategy for such patients must be regularly discussed by MDT. Also it is important to mention notably high overall survival in analyzed cohort in general. As the results are statistically insignificant, careful selection of patients with favorable prognosis for local treatment strategies requires further research.

Key words: *Non small cell lung cancer, radiotherapy, EGFR mutation.*

Введение

Активирующие мутации EGFR встречаются в 15% случаев немелкоклеточного рака легкого, преимущественно у женщин и некурящих пациентов [1]. Современная таргетная терапия позволила в настоящий момент добиться впечатляющих результатов выживаемости у этой группы пациентов, однако при

наличии отдаленных метастазов процесс все равно остается инкурабельным [2]. Сегодня внимание исследователей практически всех нозологий сосредоточено на возможности интеграции локальных методов лечения (хирургические вмешательства, лучевая терапия, абляционные методики) в лечение пациентов с распространенным процессом. Рак легкого в данном случае не является исключением [3–6]. Консенсус по радиотерапии в лечении метастатического НМРЛ в 2022 году отметил роль лучевой терапии как в быстром облегчении симптомов у пациентов с опухоль-ассоциированными неотложными состояниями, так и в качестве консолидации или при прогрессировании, что позволяет добиться долгосрочной выживаемости [7].

Отдельное место в контексте локального лечения занимают пациенты с олигометастатическим процессом и олигопрогрессированием – это примеры более индолентного течения болезни. Польза от применения аблятивных технологий в контексте общей выживаемости у данной группы пациентов была продемонстрирована еще в классическом исследовании SABR-COMET 2020 г., в которое входили, среди прочих, и больные раком легкого [8]. Тем не менее несмотря на клинически значимые результаты, до настоящего момента данный подход до сих пор не стал общепринятым.

Внедрение новых поколений таргетных препаратов применительно к пациентам с активирующими нарушениями в целом и мутациями EGFR в частности поставило под вопрос обязательность локального лечения при наличии метастазов в головном мозге. Облучение всего объема головного мозга перед нача-

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

	С метастазами в головном мозге				Без метастазов в головном мозге				Всего	
	С локальным лечением		Без локального лечения		С локальным лечением		Без локального лечения			
Характеристика	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Возраст (медиана)	61,0		62,5		64,10		66,14		65,50	
Пол										
мужчины	6	11,3	2	3,8	13	12	13	12	48	20,9
женщины	25	47,2	20	37,7	46	42,7	36	33,3	182	79,1
Курение										
Активное курение	0	0	0	0	6	5,6	1	0,9	12	5,2
Не курящие	26	49,1	18	34,0	45	41,7	41	38	182	79,1
Курение в анамнезе	1	1,9	0	0	1	0,9	1	0,9	3	1,3
Нет данных	4	7,5	4	7,5	7	6,4	6	5,6	33	14,3
Мутация EGFR										
Ex19del	22	41,5	10	18,9	39	36,1	34	31,5	149	64,8
L858R	9	16,9	11	20,8	19	17,6	13	12	72	31,3
другие	0	0	1	1,9	19	17,6	13	12	9	3,9
ECOG										
0	4	7,5	2	3,8	7	6,4	5	4,6	32	13,9
1	20	37,7	17	32,1	46	42,7	36	33,3	163	70,9
2	6	11,3	3	5,7	6	5,6	8	7,4	30	13,0
3	1	1,9	0	0	0	0	0	0	5	2,2
Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза										
M0	4	7,5	2	3,8	28	25,9	14	13	79	34,3
M1	27	50,9	20	37,7	31	28,7	35	32,4	151	65,7

лом терапии, если обнаружилось поражение ЦНС, потеряло свою актуальность на фоне интракраниальной активности тирозинкиназных ингибиторов: теперь на первый план выходит своевременное назначение системной терапии с применением стереотаксических методик облучения [9].

Вопросы, связанные с применением локальных методов лучевой терапии у пациентов с метастатическим EGFR-позитивным немелкоклеточным раком легкого были рассмотрены на примере данных, полученных в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный характер и поэтому не имело статистической гипотезы. При анализе базы данных пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» с 2022 по 2024 гг. было идентифицировано 230 пациентов, получавших таргетную терапию по поводу аденокарциномы легкого с активирующей мутацией EGFR.

Определение молекулярных нарушений (в частности, мутаций EGFR), производилось в рамках рутинной клинической практики ОМС. Определение тактики лечения производилось в соответствии с решением мультидисциплинарного консилиума до начала лечения и далее по представлению лечащего врача, включая решение о проведении локального лечения. Все больные подписывали информированное согласие на проведение лечения, а также последующий анализ обезличенных клинических данных. Все больные, включенные в исследование, получали в качестве первой линии терапии ингибиторы тирозинкиназы EGFR одного из актуальных на тот момент поколений. Оценка эффекта терапии проводилась каждые 2 месяца методом компьютерной томографии с использованием внутривенного контрастирования при отсутствии противопоказаний у пациента. У всех пациентов были оценены показатели выживаемости: непосредственные (частота объективных ответов) и отдаленные (время до прогрессирования опухоли, общая продолжительность жизни). Время до прогрессирования оценивалось как время от начала терапии до прогрессирования болезни или гибели пациента. Общая выживаемость представляла собой время от начала терапии до смерти пациента по любой причине. Локальное лечение проводилось в рамках отделения радиотерапии на аппаратах Varian TrueBeam и Varian Halcyon. Решение о выборе оптимального метода облучения принималось с учетом расположения очагов, клинических особенностей пациента, наличия симптомов и предшествующего лечения. Хирургическое лечение проводилось на базе отделения торакальной онкологии. Данная тактика предлагалась пациентам с резектабельной резидуальной опухолью, объем операции определялся на мультидисциплинарном врачебном консилиуме. Присутствие множественных метастазов в костях, в головном мозге, в печени, поражение плевры на старте лечения расценивалось как противопоказание к оперативному лечению даже при хорошем ответе на таргетную терапию.

Основные клинико-демографические характеристики анализируемой когорты соответствуют эпидемиологическому портрету EGFR-позитивного рака легкого и представлены в таблице 1. Сравнительная оценка результатов лечения производилась в четырех группах: группе с метастатическим поражением головного мозга и проведением локального лечения, группе с метастатическим поражением головного мозга без локального лечения, группе без метастазов в головном мозге и проведением локального лечения, а также в группе без метастазов в головном мозге без локального лечения.

Результаты

В исследование было включено 230 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования в общей когорте составила 17,41 мес., медиана общей выживаемости – 32,23 мес.

Оценка влияния локального лечения при метастатическом поражении головного мозга была проведена у 47 пациентов. Локальное лечение было проведено 31 из них. Медиана ВБП составила 11,47 мес. (95% ДИ 7,55–15,39) при отсутствии лучевой терапии на головной мозг против 15,60 мес. (95% ДИ 10,69–20,52) при проведении локального лечения очагов в головном мозге (p=0,940). Общая выживаемость в данной группе пациентов также повышалась при проведении локального лечения на метастазы в головном мозге: 18,47 мес. (95% ДИ 7,82–29,11) против 32,47 мес. (95% ДИ 16,16–48,77), p=0,119. Результаты моделирования выживаемости представлены на рисунке 1.

Также проанализировано 108 случаев лечения пациентов без метастазов в головном мозге. При отсутствии метастазов в головной мозг применение локальных методов лечения позволило достигнуть ВБП 19,63 мес. (95%ДИ 16,73–22,53) против 15,87 мес. (95% ДИ 11,73–20,00) при отсутствии локального лечения (p=0,378). Общая же выживаемость у этих пациентов была выше в группе, где не применялось локальное лечение и составила 56,0 месяцев (95% ДИ 39,18–72,82) против 53,87 мес. (95% ДИ 34,59–73,15) в группе локального лечения (p=0,322).

В когорте пациентов без метастазов в головном мозге было выполнено сравнение выживаемости при применении локального лечения у прооперированных пациентов, пациентов с олигометастатическим поражением и остальных пациентов. Для прооперированных пациентов выигрыш в контексте ВБП при применении локального лечения был небольшим: 20,73 мес. (95% ДИ 15,92–25,55) против 19,10 мес. (95% ДИ 3,47–34,73), p=0,831. Интерпретация анализа груп-

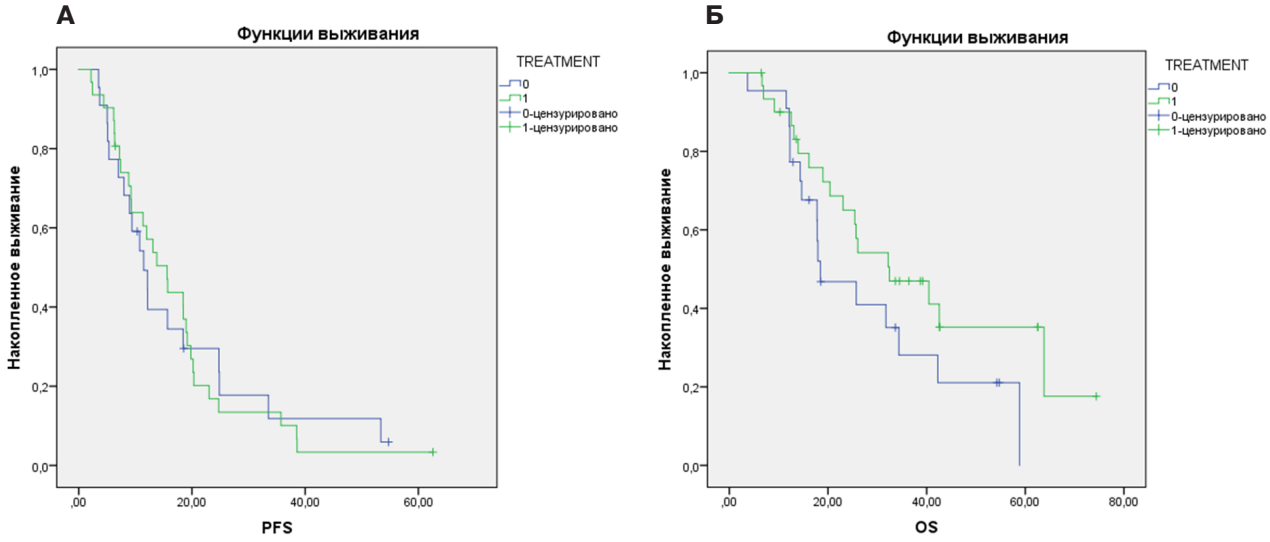


Рис. 1. *Кривые Каплана-Мейера для пациентов с наличием метастазов в головном мозге. А – ВБП, Б – ОВ. Синяя кривая обозначает группу без локального лечения, зеленая – пациентов, получивших локальное лечение*

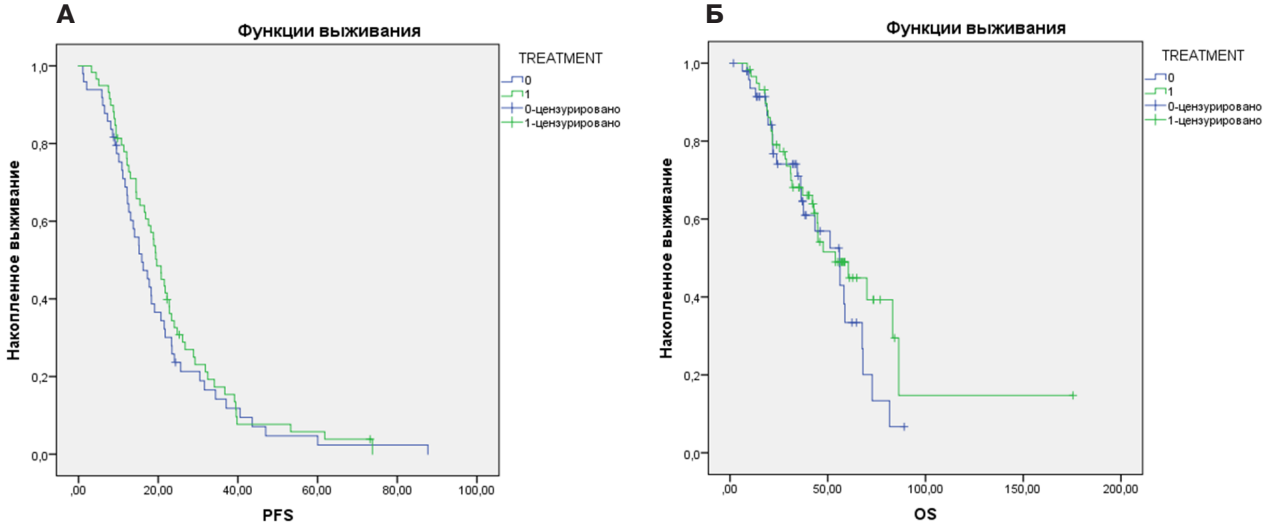


Рис. 2. *Кривые Каплана-Мейера для пациентов без метастазов в головном мозге. А – ВБП, Б – ОВ. Синяя кривая обозначает группу без локального лечения, зеленая – пациентов, получивших локальное лечение*

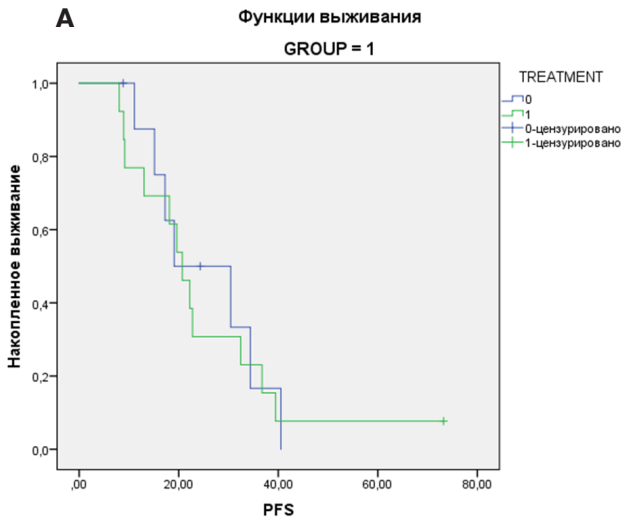
пы с олигометастатическим течением процесса была затруднена ввиду небольшого числа пациентов и событий (всего 9 событий в данной когорте пациентов), однако наблюдалась тенденция в сторону увеличения ВБП в группе локального лечения (12,10 мес. против 6,53 мес., p=0,435). Что касается пациентов, не входящих в обе эти группы, тренд на увеличение ВБП при применении локального лечения прослеживался и у них: 21,53 мес. (95% ДИ 10,91–19,49) против 15,2 мес. (95% ДИ 15,71–27,35), p=0,180. Отдельный анализ локального хирургического лечения представлен в других публикациях, а в данной статье использован исключительно для сравнения результатов выживаемости различных видов локального лечения.

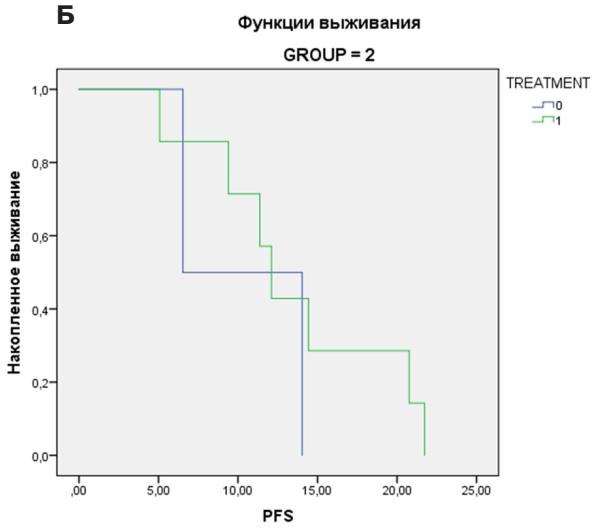
Анализ общей выживаемости в когорте пациентов без вторичного поражения головного мозга также был затруднен ввиду небольшого количества событий (9 событий в группе оперированных пациентов, 6 событий в группе пациентов с олигометастатическим течением болезни). При этом в группе олигометастатических пациентов ОВ при применении локального лечения достигла 37,13 мес. против 21,93 мес. при его отсутствии (p=0,588). Для остальных пациентов, как и для ВБП, прослеживается тренд на увеличение ОВ при применении локального лечения: медиана ОВ составила 60,57 мес. (95% ДИ 30,83–90,31) против 56,23 мес. (95% ДИ 38,49–73,98) при отсутствии локального лечения (p=0,451).

В таблице 2 представлена сводная информация о результатах анализа выживаемости.

Обсуждение полученных результатов

Наше исследование эффективности локального лечения среди пациентов, получавших тирозинкиназные ингибиторы EGFR в реальной клинической практике, подтвердило выявленные ранее закономерности. Так, в абсолютных значениях показатели времени без прогрессирования на фоне таргетной





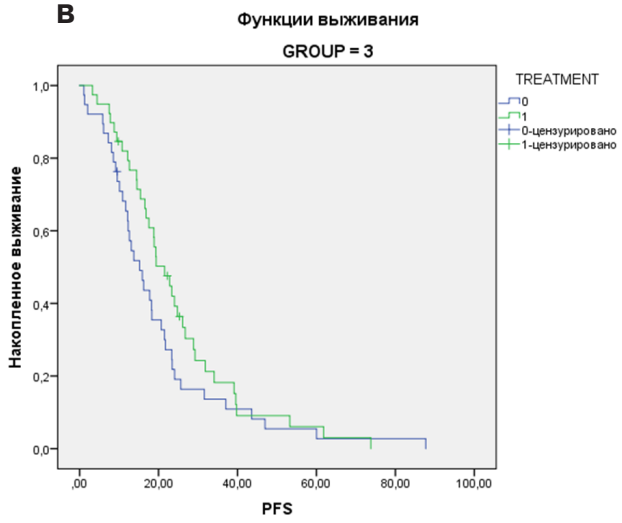
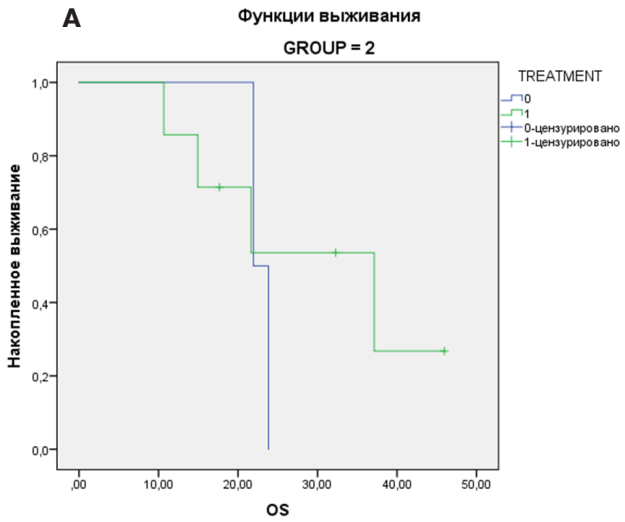


Рис. 3. *Кривые Каплана-Мейера для ВБП пациентов без метастазов в головном мозге с различными вариантами локального лечения. А – резектабельные пациенты, Б – пациенты с олигометастатическим процессом, В – прочие пациенты. Синяя кривая обозначает группу без локального лечения, зеленая – пациентов, получивших локальное лечение*



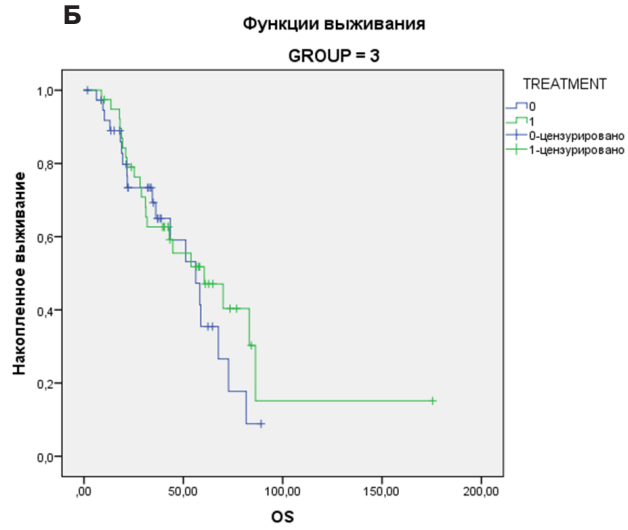


Рис. 4. *Кривые Каплана-Мейера для ОВ пациентов без метастазов в головном мозге с различными вариантами локального лечения. А – пациенты с олигометастатическим процессом, Б – прочие пациенты. Синяя кривая обозначает группу без локального лечения, зеленая – пациентов, получивших локальное лечение*

терапии были выше в группе локального лечения как при поражении головного мозга (15,60 мес. при проведении локального лечения очагов в головном мозге против 11,47 мес. при отсутствии лучевой терапии; p=0,940), так и при олигопоражении экстракраниальных очагов (19,63 мес. против 15,87 мес. при отсутствии локального лечения; p=0,378). Статистическая достоверность в полученных результатах может отсутствовать из-за небольшого числа пациентов, у которых использовалась агрессивная тактика с применением локального воздействия. Так, данный подход был применен всего в 39% случаев. Данное наблюдение замечательно иллюстрирует необходимость коллегиально, мультидисциплинарной командой регулярно обсуждать пациентов, получающих таргетные ингибиторы.

Таблица 2.

Характеристика проведенного лечения и его результаты

	ВБП	P-value	ОВ	P-value
Пациенты с метастазами в головном мозге				
С локальным лечением	15,60	p=0,940	32,47	p=0,119
Без локального лечения	11,47		18,47	
Пациенты без метастазов в головном мозге				
С локальным лечением	19,63	p=0,378	53,87	p=0,322
Без локального лечения	15,87		56,0	
Резектабельные пациенты				
С локальным лечением	20,73	p=0,831	–	–
Без локального лечения	19,10		–	
Олигометастатические пациенты				
С локальным лечением	12,10	p=0,435	37,13	p=0,588
Без локального лечения	6,53		21,93	
Прочие				
С локальным лечением	21,53	p=0,180	60,57	p=0,451
Без локального лечения	15,20		56,23	

Другим наблюдением, сделанным в рамках нашей работы, является существенное увеличение продолжительности жизни пациентов с локальным лечением, примененным на фоне олигометастатического течения заболевания. Так, в группе негативного прогноза с наличием очагов в головном мозге проведение локального лечения позволяло увеличить ОВ до 32,5 мес. Аналогичный показатель для группы без метастатического поражения головного мозга составил более 50 мес., что является весьма оптимистическим показателем для пациентов с метастатическим НМРЛ. Тем не менее полученные данные не позволяют однозначно связать высокие показатели продолжительности жизни с применением локальных методов лечения, что поднимает очень существенный вопрос о возможном биологическом отличии олигометастатической опухоли или несущего ее макроорганизма. К сожалению, на настоящий момент возможностей для выделения этой группы до начала лечения на основании молекулярно-генетических или клинических факторов нет.

Наконец, последним важным наблюдением, которое можно сделать в ходе данного исследования, является выраженная гетерогенность группы пациентов, которым проводилось локальное лечение. Так, продолжительность эффекта после локального воздействия колебалась от 2 до 50+ месяцев, а это позволяет предположить, что у части больных выявленное олигосостояние заболевания являлось лишь клиническим представлением, ограниченным возможностями диагностических методик.

Заключение

Таким образом, вне всякого сомнения, локальное воздействие является неотъемлемым этапом лечения больных с активирующими мутациями. Особые преимущества от непосредственного воздействия на очаги получают пациенты с олигометастатическим характером болезни. На настоящий момент выделение данной группы основывается на клинической интуиции специалиста, а формулировка объективных критериев для этого остается темой будущих исследований.

Список литературы

1. *Kawaguchi T., et al.* Prospective analysis of oncogenic driver mutations and environmental factors: Japan molecular epidemiology for lung cancer study // Journal of clinical oncology. – 2016. – Vol. 34, № 19. – C. 2247–2257.
2. *Moulson R., et al.* Real-World Outcomes of Patients with Advanced Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer in Canada Using Data Extracted by Large Language Model-Based Artificial Intelligence // Current Oncology. – 2024. – Vol. 31, № 4. – C. 1947–1960.
3. *Wang X.S., et al.* Randomized trial of first-line tyrosine kinase inhibitor with or without radiotherapy for synchronous oligometastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 2023. – Vol. 115, № 6. – C. 742–748.
4. *Liu B., et al.* EGFR–mutated stage IV non-small cell lung cancer: What is the role of radiotherapy combined with TKI? // Cancer medicine. – 2021. – Vol. 10, № 18. – C. 6167–6188.
5. *Liu M., et al.* Surgical resection of locally advanced pulmonary adenocarcinoma after gefitinib therapy // The Annals of Thoracic Surgery. – 2011. – Vol. 92, № 1. – C. e11–e12.
6. *Hashimoto K., et al.* Salvage surgery for a super-responder by gefitinib therapy for advanced lung cancer // General thoracic and cardiovascular surgery. – 2012. – Vol. 60. – C. 851–854.
7. *Zhu Z., et al.* International consensus on radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer // Translational Lung Cancer Research. – 2022. – Vol. 11, № 9. – C. 1763.
8. *Palma D.A., et al.* Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, № 25. – C. 2830–2838.
9. *Lee J.H., et al.* Cranial irradiation for patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant lung cancer who have brain metastases in the era of a new generation of EGFR inhibitors // The oncologist. – 2019. – Vol. 24, № 12. – C. e1417–e1425.

References

1. *Kawaguchi T., et al.* Prospective analysis of oncogenic driver mutations and environmental factors: Japan molecular epidemiology for lung cancer study. Journal of clinical oncology. 2016; 34(19): 2247-2257. Doi: 10.1200/JCO.2015.64.2322.
2. *Moulson R., et al.* Real-World Outcomes of Patients with Advanced Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer in Canada Using Data Extracted by Large Language Model-Based Artificial Intelligence. Current Oncology. 2024; 31(4): 1947-1960. Doi: 10.3390/curroncol31040146.
3. *Wang X.S., et al.* Randomized trial of first-line tyrosine kinase inhibitor with or without radiotherapy for synchronous oligometastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2023; 115(6): 742-748. Doi: 10.1093/jnci/djac015.
4. *Liu B., et al.* EGFR–mutated stage IV non-small cell lung cancer: What is the role of radiotherapy combined with TKI? Cancer medicine. 2021; 10(18): 6167-6188. Doi: 10.1002/cam4.4192.
5. *Liu M., et al.* Surgical resection of locally advanced pulmonary adenocarcinoma after gefitinib therapy. The Annals of Thoracic Surgery. 2011; 92(1): e11-e12. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.021.
6. *Hashimoto K., et al.* Salvage surgery for a super-responder by gefitinib therapy for advanced lung cancer. General thoracic and cardiovascular surgery. 2012; 60: 851-854. Doi: 10.1007/s11748-012-0087-2.
7. *Zhu Z., et al.* International consensus on radiotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. Translational Lung Cancer Research. 2022; 11(9): 1763. Doi: 10.21037/tlcr-22-644.
8. *Palma D.A., et al.* Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. Journal of Clinical Oncology. 2020; 38(25): 2830-2838. Doi: 10.1200/JCO.20.00818.
9. *Lee J.H., et al.* Cranial irradiation for patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant lung cancer who have brain metastases in the era of a new generation of EGFR inhibitors. The oncologist. 2019; 24(12): e1417-e1425. Doi: 10.1634/theoncologist.2019-0152.

© И.В. Мосин и др., 2024
УДК 616.24-006.6-089.15
ББК 55.694.123-59
DOI: 10.31917/2504381

СПАСИТЕЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ «SALVAGE SURGERY» ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО III СТАДИИ ПОСЛЕ ОКОНЧАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

И.В. Мосин, И.В. Комаров, А.Г. Павлов, С.М. Нуралиев, О.З. Братов, А.А. Боровков

SALVAGE SURGERY FOR STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER FINAL SYSTEMIC CHEMOTHERAPY

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

И.В. Мосин
Доктор медицинских наук, профессор, торакальный хирург-онколог, заведующий отделением торакальной онкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А.
И.В. Комаров
Кандидат медицинских наук, хирург-онколог отделения торакальной онкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
А.Г. Павлов
Торакальный хирург-онколог отделения торакальной онкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
С.М. Нуралиев
Кандидат медицинских наук, торакальный хирург-онколог отделения торакальной онкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
О.З. Братов
Хирург-онколог отделения торакальной онкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
А.А. Боровков
Ординатор-хирург отделения торакальной онкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

I.V. Mosin
MD, Professor, thoracic surgeon-oncologist, head of the department of thoracic oncology of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Saint Petersburg, p. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A, 68A.
I.V. Komarov
Ph.D, surgeon-oncologist of the department of thoracic oncology of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov
A.G. Pavlov
Thoracic surgeon-oncologist of the department of thoracic oncology of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov
S.M. Nuraliev
Ph.D, thoracic surgeon-oncologist of the department of thoracic oncology of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov
O.Z. Bratov
Surgeon-oncologist of the department of thoracic oncology of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov
A.A. Borovkov
Resident surgeon of the department of thoracic oncology of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov

К спасительным операциям «salvage surgery» на легких в онкологии относят операции у пациентов с неоперабельным или первоначально метастатическим раком легких, когда безуспешно использованы все прочие варианты лечения (химиотерапия, лучевая терапия, таргетная терапия и иммунотерапия).

Спасительные операции на легких – редко выполняемые в онкологических центрах вмешательства. В данной статье обсуждаются показания к спасительной операции, рациональный объем вмешательства и его результаты. Авторы показывают целесообразность выполнения хирургического вмешательства в качестве спасительного лечения у пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Проанализированы результаты литературных данных, а также представлены собственные наблюдения оперированных пациентов, получавших лечение на отделении торакальной онкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Ввиду бесперспективности продолжения дальнейшей системной химиотерапии и отсутствия признаков резектабельности, больным выполнялась спасительная операция «salvage surgery». Основными показаниями к спасительной хирургии «salvage surgery» были: стабилизация опухолевого процесса, частичный регресс заболевания, прогрессирование болезни и местный рецидив. Оперативное вмешательство у большинства пациентов было выполнено в объеме расширенной лобэктомии. В результате при плановом гистологическом исследовании выяснилось, что у ряда пациентов уменьшилась стадия заболевания и был выявлен полный регресс опухолевых клеток в лимфоузлах. Все эти пациенты, наряду с химиотерапией, получали иммунотерапию.

По краю резекции операционного материала опухолевые клетки не были обнаружены ни у одного из оперированных пациентов (R0). Послеоперационная 30-дневная смертность составила 0%. Медиана безрецидивной выживаемости (БВ) составила 12 месяцев, а медиана общей выживаемости (ОВ) составила 18 месяцев.

Полученные нами данные не уступают результатам работ зарубежных авторов, а по некоторым показателям даже превосходят их, что показывает правомочность выполнения спасительной операции «salvage surgery» у пациентов после окончательной системной химиотерапии, когда традиционные методы лечения больше не эффективны. Спасительные операции «salvage surgery» позволяют добиться увеличения продолжительности жизни у больных с НМРЛ III стадии.

Ключевые слова: *спасительная операция, немелкоклеточный рак легкого, системная химиотерапия, иммунотерапия, медиана безрецидивной и общей выживаемости, лобэктомия, пневмонэктомия, медиастинальная лимфодиссекция, резектабельность.*

In oncology, «salvage surgery» on the lungs refers to procedures performed in patients with inoperable or initially metastatic lung cancer after all other treatment options (chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy, and immunotherapy) have failed.

Salvage surgeries are rarely performed in oncological centers. This article discusses the indications for salvage surgery, the optimal scope of intervention, and its outcomes. The authors demonstrate the feasibility of surgical intervention as a salvage treatment for patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC).

The study analyzes data from the literature and presents observations of patients operated on in the Department of Thoracic Oncology at the N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care.

Given the lack of prospects for further systemic chemotherapy and the absence of resectability signs, patients underwent salvage surgery. The primary indications for salvage surgery included tumor stabilization, partial disease regression, disease progression, and local recurrence. Most patients underwent an extended lobectomy. Histological examination revealed disease stage reduction and complete tumor cell regression in lymph nodes in some patients. All these patients received immunotherapy in addition to chemotherapy.

No tumor cells were found along the resection margins in any of the operated patients (R0). The postoperative 30-day mortality rate was 0%. The median recurrence-free survival (RFS) was 12 months, and the median overall survival (OS) was 18 months.

Our findings are comparable to the results of international studies, and in some respects even exceed them, underscoring the validity of performing salvage surgery in patients after definitive systemic chemotherapy when traditional treatment methods are no longer effective. Salvage surgery can increase life expectancy in patients with stage III NSCLC.

Key words: *salvage surgery, non-small cell lung cancer, systemic chemotherapy, immunotherapy, median recurrence-free and overall survival, lobectomy, pneumonectomy, mediastinal lymph node dissection, resectability.*

Введение

Рак легкого является самым распространенным злокачественным заболеванием в мире и занимает первое место в структуре онкологической смертности. Ежегодно фиксируется 2,2 млн новых случаев заболевания раком легких и 1,8 млн человек по всему миру ежегодно погибают от этого недуга [1].

Немелкоклеточный рак легкого встречается чаще всего: на него приходится 80% всех опухолей легкого. Примерно у 30% пациентов НМРЛ выявляется на III стадии заболевания [2, 3].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), III стадия заболевания подразделяется на стадии IIIA–IIIC; хирургическое лечение рекомендовано только при стадии IIIA [4].

За последнее время были достигнуты большие успехи в хирургии на начальных стадиях рака легких, а с появлением новых методов лечения (таргетная терапия и иммунотерапия) хирургические вмешательства стали рассматриваться уже и на более поздних стадиях заболевания. Новые подходы к лечению III стадии рака легкого коренным образом изменили течение болезни, дав пациентам новую надежду на улучшение результатов лечения.

Лобэктомия с медиастинальной расширенной лимфодиссекцией остается наиболее эффективным методом лечения НМРЛ на его ранних стадиях [5]. Однако несмотря на успешность проведенных операций, частота рецидивов даже при раке I–II стадии достигает примерно 20–50% [6].

При НМРЛ III стадии хирургическое лечение, как правило, не показано в качестве радикального метода, и основным способом лечения, его «золотым стандартом» является химиотерапия или иммунотерапия [7]. У большинства пациентов с неоперабельным НМРЛ без таргетных молекулярных изменений в настоящее время в стандартный протокол лечения входит химиотерапия или ее комбинация с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [8].

Но когда традиционные методы лечения больше не эффективны, некоторым пациентам для их спасения показано хирургическое вмешательство («salvage surgery») [9].

До сих пор нет однозначной терминологии в определении спасительной хирургии («salvage surgery»): к ней обычно относят операции, выполняемые по экстренным показаниям, когда возникают жизнеугрожающие осложнения (легочное кровотечение, распад опухоли с абсцедированием, бронхиальный свищ и т.д.).

Термин «salvage surgery» появился в 1991 году, когда в онкологической практике была впервые проведена спасительная хирургическая резекция при местнорецидивирующей опухоли легкого после окончательной системной химиотерапии специально для мелкоклеточного рака легкого [10]. Сегодня этот термин используется для обозначения операции, которая проводится для спасения пациентов, когда уже использованы все прочие варианты лечения (химиотерапия, лучевая терапия, таргетная терапия и иммунотерапия) у пациентов с неоперабельным или первоначально метастатическим раком легких [11, 12].

Начиная с 2000-х гг. основное внимание специалистов по спасительной хирургии рака легких сосредоточено на НМРЛ III стадии. [13–15].

Новые разработки в области химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии показывают в его лечении неплохие результаты [16, 17]. Однако когда у больных выявляется местный рецидив или прогрессирование заболевания после окончательной системной химиотерапии, хирургические методы по-прежнему играют ключевую роль [18].

НМРЛ III стадии является самой противоречивой стадией рака легких из-за ее гетерогенности и множества вариантов лечения. До сих пор нет четкого понимания резектабельности опухоли в зависимости от ее распространения, статуса одиночного или множественного («объемного») поражения медиастинальных лимфатических узлов (N2 коллектора) или контралатерального поражения. Поэтому вопрос, какой объем хирургической резекции требуется выполнять в зависимости от распространенности опухоли и поражения лимфатических узлов, до сих пор не решен [19].

Несмотря на то, что резектабельность опухоли при НМРЛ III стадии может оцениваться по-разному, в настоящее время появляется все больше публикаций о том, что выполнение оперативного вмешательства после неэффективной окончательной системной химиотерапии возможно – правда, с двумя оговорками. Первая – что пневмонэктомия должна рассматриваться индивидуально, особенно при заболевании N2. Вторая – что поражение лимфатических узлов на уровне N3 остается противопоказанием к хирургическому вмешательству [20].

Пациенты, которым требуется агрессивная резекция, включая пневмонэктомию, должны пройти тщательное междисциплинарное обсуждение для определения целей лечения и оптимальной ее стратегии на основе клинико-патологических характеристик распространения опухолевого процесса [21].

Если у больного возникает местный рецидив заболевания, при спасительной хирургии можно взять его под контроль. Было показано, что хирургическое лечение для конкретной когорты пациентов с III стадией НМРЛ обеспечивает лучшую общую выживаемость и удлинение сроков без рецидивных интервалов [22].

После окончательной системной химиотерапии местный рецидив возникает примерно у 35% пациентов данной когорты, и в этом случае, безусловно, показания к выполнению спасительной операции есть. Объем резекции, предлагаемой у этой популяции пациентов, обычно ограничен лобэктомией с удалением медиастинальных лимфатических узлов (расширенной лимфодиссекцией) [23].

Спасительная хирургия при III стадии НМРЛ после окончательной системной химиотерапии при местном рецидиве или прогрессировании заболевания уже показала преимущества в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с поддерживающей терапией или динамическим наблюдением [24–26]. В этой группе больных, по данным литературы, в 77% случаев была достигнута полная резекция (R0) с отрицательными краями от опухолевых клеток в зоне операции при морфологическом исследовании, а двухлетняя выживаемость может составить 46%. При этом только у 25% больных диагностируют послеоперационные осложнения [27].

Таким образом, роль спасительных операций «salvage surgery» очень важна. Они могут быть предложены в первую очередь пациентам с III стадией немелкоклеточного рака легкого, у которых операция ранее не была запланирована, при стабилизации заболевания, позднем местном рецидиве или прогрессировании процесса после окончательной системной химиотерапии. Количество осложнений, безрецидивная и общая выживаемость, уровень смертности после операции «salvage surgery» являются приемлемыми и могут быть рекомендованы в онкологических центрах при тщательном отборе пациентов.

Сотрудничество между химиотерапевтами и хирургами будет способствовать дальнейшему улучшению результатов лечения и повышению качества жизни пациентов с немелкоклеточным раком легкого III стадии заболевания.

Цель исследования

Оценка роли хирургического вмешательства в качестве спасительного лечения после окончательной системной химиотерапии у пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого, у которых операция ранее не была запланирована.

Материалы и методы

В исследование включено 20 больных с немелкоклеточным раком легкого III стадии, которым при незапланированном ранее хирургическом вмешательстве после системной химиотерапии была выполнена спасительная операция «salvage surgery» на отделении торакальной онкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

В данное исследование включили 20 больных (12 мужчин и 8 женщин) с немелкоклеточным раком легкого III стадии, которым при незапланированном ранее хирургическом вмешательстве после системной химиотерапии была выполнена спасительная операция «salvage surgery». Средний возраст пациентов составил 63,9 лет.

Клинико-анатомическая форма рака легкого чаще была представлена периферическим раком – у 14 больных (70%) и центральным – у 6 (30%). Морфологический вариант рака легких у 9 пациентов (45%) соответствовал аденокарциноме, плоскоклеточному раку – у 7 (35%), а нейроэндокринные опухоли (крупноклеточный рак) были выявлены у 4 больных (20%).

В качестве основного метода лечения окончательная химиотерапия на основе платины по схеме ТС была выполнена у 13 пациентов, у 7 пациентов химиотерапия дополнялась иммунотерапией, преимущественно пембролизумабом (у 5 больных). Двое пациентов получали атезолизумаб.

Распределение больных раком легкого по стадиям до операции (согласно TNM-классификации 8-го издания) отражено в таблице 1.

У прооперированных пациентов распространенность опухолевого процесса до операции в большинстве случаев соответствовала III стадии рака легких.

Течение болезни каждого из пациентов обсуждалось на мультидисциплинарной комиссии. Ввиду бесперспективности продолжения дальнейшей системной химиотерапии и отсутствия признаков резектабельности больных направляли на плановую госпитализацию для выполнения спасительной операции. Основными показаниями к спасительной хирургии «salvage surgery» были: стабилизация опухолевого процесса – у 8 пациентов, частичный регресс заболевания – у 5, прогрессирование болезни – также у 5 и местный рецидив – у 2 пациентов.

Период от завершения окончательной системной химиотерапии до спасительной операции составил от 4 до 8 недель.

Таблица 1.

Распределение больных раком легкого по стадиям до операции

Стадия	cTNM	Число больных	Число больных
IIIA–C	T1cN2M0	2 (10%)	18 (90%)
	T2N2M0	4 (20%)	
	T2bN2M0	1 (5%)	
	T3N1M0	3 (15%)	
	T4N0M0	4 (20%)	
	T3N2M0	2 (10%)	
	T2aN3M0	1 (5%)	
	T3N3M0	1 (5%)	
IV*	T2N3M1	1 (5%)	2 (10%)
	T4N2M1	1 (5%)	

* Пациенты после проведенного лекарственного лечения, прооперированные по поводу легочного кровотечения и распада опухоли.

Оперативное вмешательство у большинства пациентов было выполнено в объеме расширенной лобэктомии – 14 пациентов (70%), из них у 8 была предпринята бронхоангиопластическая лобэктомия. Расширенная комбинированная пневмонэктомия была выполнена у 6 пациентов (30%).

Операции сопровождались техническими трудностями из-за распространения опухоли на сосуды и бронхи, фиброзных изменений и выраженного спаечного процесса. Общая кровопотеря составила от 300 до 700 мл. Диапазон времени операции составлял от 180 до 280 минут.

Результаты

В послеоперационном периоде развитие осложнений было зафиксировано у 3 пациентов (15%).

У 2 больных после комбинированной пневмонэктомии развилось внутриплевральное кровотечение, что потребовало повторного оперативного вмешательства. Продленный сброс воздуха свыше 5 суток был зафиксирован у одного пациента после расширенной лобэктомии – и ликвидирован консервативными методами.

По краю резекции операционного материала опухолевые клетки не были обнаружены ни у кого из оперированных пациентов (R0). Послеоперационная 30-дневная смертность составила 0%.

Распределение больных раком легкого по стадиям до и после операции после морфологического изучения макропрепарата отражено в таблице 2.

При плановом гистологическом исследовании полный патоморфоз опухоли наблюдался у 1 пациента (5%) и частичный ответ у 6 пациентов (30%). Таким образом, у 7 пациентов уменьшилась стадия заболевания (35%).

Также изменился N-статус лимфатических узлов. У 7 пациентов (35%) произошел полный регресс опухолевых клеток в лимфоузлах. Все эти пациенты наряду с химиотерапией получали иммунотерапию.

Статистический анализ результатов лечения был проведен при помощи программы SPSS. Построен график общей и безрецидивной выживаемости.

Таблица 2.

Распределение больных раком легкого по стадиям до и после операции

TNM(8)		Число больных			
		cTNM		ypTNM	
0	T0N0M0	0	0	1	1 (5%)
IA-B	T1a-cN0	0	0	2	2 (10%)
	T2aN0M0	0		0	
IIA-B	T2bN0M0	0	0	2	4 (20%)
	T1a-cN1M0	0		1	
	T2aN1M0	0		0	
	T2bN1M0	0		1	
IIIA-C	T1a-cN2M0	2	18 (90%)	3	11 (55%)
	T2N2M0	4		2	
	T2bN2M0	1		0	
	T3N1M0	3		3	
	T4N0M0	4		3	
	T3N2M0	2		0	
	T2aN3M0	1		0	
	T4N2M0	0		0	
	T3N3M0	1		0	
IV*	T2N3M1	1	2 (10%)	1	2 (10%)
	T4N0M1	0		1	
	T4N2M1	1		0	

* Пациенты после проведенного лекарственного лечения, прооперированные по поводу легочного кровотечения и распада опухоли.

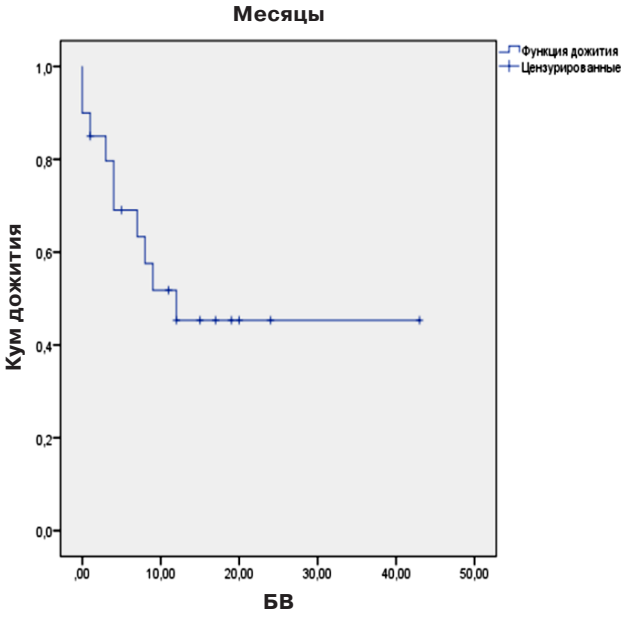


Рис. 1. *Медиана безрецидивной выживаемости*

Медиана безрецидивной выживаемости составила 12 месяцев.

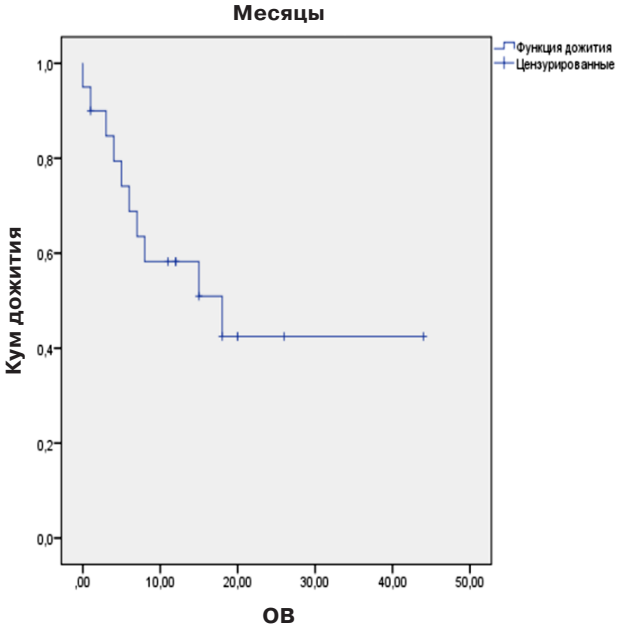


Рис. 2. *Медиана общей выживаемости*

Медиана общей выживаемости составила 18 месяцев.

Обсуждение результатов

По мнению большинства специалистов, подтверждаемому нашим опытом, при НМРЛ III стадии хирургическое лечение не показано в качестве радикального метода: основным способом лечения является химиотерапия или иммунотерапия [7]. Но буквально в последние годы ученые из Швейцарии выдвинули предположение об эффективности хирургического вмешательства в том случае, когда традиционные методы лечения больше не эффективны. Это как раз и есть операция по типу «salvage surgery» [9]. Несмотря на то, что резектабельность опухоли при НМРЛ III стадии может оцениваться по-разному, в настоящее время появляется все больше публикаций о том, что выполнение оперативного вмешательства после неэффективной окончательной системной химиотерапии возможно – правда, с двумя оговорками, касающимися абсолютных противопоказаний к операции. Обе они связаны с особой локализацией опухоли [20].

Спасительная хирургия при III стадии НМРЛ после окончательной системной химиотерапии при местном рецидиве или прогрессировании заболевания уже показала преимущества в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с поддерживающей терапией или динамическим наблюдением [24–26]. В этой группе больных, по данным литературы, в 77% случаев была достигнута полная резекция (R0) с отрицательными краями от опухолевых клеток в зоне операции при морфологическом исследовании, а двухлетняя выживаемость может составить 46%. При этом только у 25% больных диагностируют послеоперационные осложнения [27].

На отделении торакальной онкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» с 2020 по 2024 годы спасительная хирургия «salvage surgery» была выполнена 20 пациентам. Оперативное вмешательство у большинства пациентов было выполнено в объеме расширенной лобэктомии – 14 пациентов (70%), из них у 8 была предпринята бронхоангиопластическая лобэктомия. Расширенная комбинированная пневмонэктомия была выполнена у 6 пациентов (30%).

При оценке результатов лечения методом планового гистологического исследования полный патоморфоз опухоли наблюдался у 1 пациента (5%) и частичный ответ у 6 пациентов (30%). Таким образом, у 7 пациентов уменьшилась стадия заболевания (35%).

Также изменился N-статус лимфатических узлов. У 7 пациентов (35%) произошел полный регресс опухолевых клеток в лимфоузлах. Все эти пациенты наряду с химиотерапией получали иммунотерапию.

В послеоперационном периоде развитие осложнений было зафиксировано у 3 пациентов (15%). По краю резекции операционного материала опухолевые клетки не были обнаружены ни у кого из оперированных пациентов (R0). Послеоперационная 30-дневная смертность составила 0%. Медиана безрецидивной выживаемости составила 12 месяцев, а медиана общей выживаемости достигла 18 месяцев.

Полученные нами данные не уступают результатам зарубежных авторов, а по некоторым показателям даже превосходят их, что показывает правомочность выполнения спасительной операции «salvage surgery» у пациентов после окончательной системной химио-

терапии, когда традиционные методы лечения больше не эффективны.

Заключение

Насколько эффективно проведение спасительной хирургии «salvage surgery», до сих пор не решено, а роль и место спасительной хирургии у больных с немелкоклеточным раком легкого III стадии, которым была проведена окончательная системная химиотерапия и у которых операция ранее не планировалась, также остаются дискуссионными.

В нашей работе показано, что количество осложнений, уровень послеоперационной летальности, медиана безрецидивной и общей выживаемости после спасительной операции «salvage surgery» являются вполне приемлемыми. Операция по спасению технически более сложна и имеет потенциально более высокую возможность развития серьезных осложнений, чем обычные хирургические методы лечения. Таким образом, тщательный отбор пациентов в сочетании с хирургическим опытом может обеспечить спасение больных с минимальным количеством послеоперационных осложнений и приемлемой медианой безрецидивной и общей выживаемости.

Сотрудничество между химиотерапевтами и хирургами может способствовать дальнейшему улучшению результатов лечения и качеству жизни пациентов с немелкоклеточным раком легкого III стадии заболевания после выполнения спасительной операции «salvage surgery». Такого рода спасительные операции могут быть рекомендованы в онкологических учреждениях при соблюдении всех перечисленных факторов.

Список литературы

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et.al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA. // Cancer J. Clin. – 2021. – № 78. – P. 209–249.
2. *Сибилева О.Ю., Ромашкина Н.В.* Эпидемиология рака легкого и роль молекулярно-генетического исследования в тераностике заболевания (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30, № 2. – С. 92–96.
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шанзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) // МНИОН им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – С. 252.
4. *Nicholson A.G., Tsao M.S., Beasley M.B., et al.* The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since. 2015 // J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer. – 2022.
5. *Remon J., Soria J.-C., Peters S.* Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Update of the ESMO Clinical Practice Guidelines Focusing on Diagnosis, Staging, Systemic and Local Therapy // Ann. Oncol. – 2021. – № 32. – P. 1637–1642.
6. *Jeong W.G., Choi H., Chae K.J., Kim J.* Prognosis and Recurrence Patterns in Patients with Early Stage Lung Cancer: A Multi-State Model Approach // Transl. Lung Cancer Res. – 2022.
7. *Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., 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 // J. Thorac. Oncol. – 2016. – № 11. – P. 39–51.
8. *Arbour K.C., Riely G.J.* Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review // JAMA. – 2019. – № 322. – P. 764–774.
9. *Bottet B., N. Piton., J.Selim , M. et al.* A Triple-Line Approach of Thoracic Surgeons in Lung. Cancer Management-State of the Art // Cancers (Basel). – 2023.
10. *Motas N., Manolache V., Scarci M., et al.* Salvage Surgery for Small-Cell Lung Cancer-A Literature Review // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 11, № 11. – P. 2241-69.
11. *Uramoto H.* Current Topics on Salvage Thoracic Surgery in Patients with Primary Lung Cancer // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2016. – № 22. – P. 65–68.
12. *Ueno T., Yamashita M., Yamashita N., et al.* Safety of Salvage Lung Resection after Immunotherapy for Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer // Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2022. – № 70. – P. 812–817.
13. *Dickhoff C., Dahele M., Paul M.A., et al.* Salvage surgery for locoregional recurrence or persistent tumor after high dose chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer // Lung Cancer. – 2016. – № 94. – P. 108–113.
14. *Shimada Y., Suzuki K., Okada M., et al.* Feasibility and efficacy of salvage lung resection after definitive chemoradiation therapy for Stage III non-small-cell lung cancer // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2016. – № 23. – P. 895–901.
15. *Sonobe M., Yutaka Y., Nakajima D., et al.* Salvage Surgery after Chemotherapy or Chemoradiotherapy for Initially Unresectable Lung Carcinoma // Ann Thorac Surg. – 2019. – № 108. – P. 1664–1670.
16. *Maconachie R., Mercer T., Navani N., McVeigh G.* Lung cancer.Diagnosis and management: Summary of updated NICE guidance // BMJ. – 2019. – P. 364–368.
17. *Shokoohi A., Al-Hashami Z., Moore S., et al.* Effect of targeted therapy and immunotherapy on advanced nonsmall-cell lung cancer outcomes in the real world // Cancer Med. – 2022. – № 11. – P. 86–93.

18. *Hamada A., Soh J., Mitsudomi T.* Salvage surgery after definitive chemoradiotherapy for patients with non-small cell lung cancer // Lung Cancer Res. – 2021. – № 10. – P. 555–562.
19. *Spicer J., Wang C., Tanaka F., et al.* Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) // J. Clin. Oncol. – 2021. – № 39. – P. 85.
20. *Keller S.M., Adak S., Wagner H., Johnson D.H.* Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – № 70. – P. 358–365.
21. *Spicer J.D., Shewale J.B., Nelson D.B., et al.* Multimodality Therapy for N2 Non-Small Cell Lung Cancer: An Evolving Paradigm // Ann. Thorac. Surg. – 2019. – № 107. – P. 277–284.
22. *Mitchell K.G., Farooqi A., Ludmir E.B., et al.* Pulmonary resection is associated with long-term survival and should remain a therapeutic option in oligometastatic lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2021. – № 161. – P. 1497–1504.
23. *Congedo M.T., Cesario A., Lococo F., et al.* Surgery for oligometastatic non–small cell lung cancer: Long-term results from a single center experience // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2012.
24. *Gomez D.R., Tang C., Zhang J., et al.* Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients with Oligometastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study // J. Clin. Oncol. – 2019. – № 37. – P. 1558–1565.
25. *Mitchell K.G., Farooqi A., Ludmir E.B., et al.* Pulmonary resection is associated with long-term survival and should remain a therapeutic option in oligometastatic lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2021.
26. *Deboever N.K. Mitchell G.H., Feldman A., et al.* Current Surgical Indications for Non-Small-Cell // Lung Cancer. – 2022. – № 14. – P. 1263–1270.
27. *Casiraghi M., Maisonneuve P., Piperno G., et al.* Salvage Surgery After Definitive Chemoradiotherapy for Non–small Cell // Lung Cancer. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2017. – № 29. – P. 233–241.

References

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et. al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA. Cancer J. Clin. 2021; 78: 209-249.
2. [*Sibileva O.Yu., Romashkina N.V.* Epidemiology of lung cancer and the role of molecular genetic research in theranostics of the disease (a brief review of the literature). Bulletin of New Medical Technologies. 2023; 30(2): 92-96 (In Russ)].
3. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shanzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow, P.A. Herzen Moscow Oncology Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2022: 252 (In Russ)].
4. *Nicholson A.G., Tsao M.S., Beasley M.B., et al.* The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since. 2015. J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer. 2022.
5. *Remon J., Soria J.-C., Peters S.* Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Update of the ESMO Clinical Practice Guidelines Focusing on Diagnosis, Staging, Systemic and Local Therapy. Ann. Oncol. 2021; 32: 1637-1642.
6. *Jeong W.G., Choi H., Chae K.J., Kim J.* Prognosis and Recurrence Patterns in Patients with Early Stage Lung Cancer: A Multi-State Model Approach. Transl. Lung Cancer Res. 2022.
7. *Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., 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. J. Thorac. Oncol. 2016; 11: 39-51.
8. *Arbour K.C., Riely G.J.* Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. JAMA. 2019; 322: 764-774.
9. *Bottet B., N. Piton., J.Selim , M. et al.* A Triple-Line Approach of Thoracic Surgeons in Lung. Cancer Management-State of the Art. Cancers (Basel). 2023.
10. *Motas N., Manolache V., Scarci M., et al.* Salvage Surgery for Small-Cell Lung Cancer-A Literature Review. Cancers (Basel). 2023; 11(11): 2241-69.
11. *Uramoto H.* Current Topics on Salvage Thoracic Surgery in Patients with Primary Lung Cancer. Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2016; 22: 65-68.
12. *Ueno T., Yamashita M., Yamashita N., et al.* Safety of Salvage Lung Resection after Immunotherapy for Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2022; 70: 812-817.
13. *Dickhoff C., Dahele M., Paul M.A., et al.* Salvage surgery for locoregional recurrence or persistent tumor after high dose chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2016; 94: 108-113.
14. *Shimada Y., Suzuki K., Okada M., et al.* Feasibility and efficacy of salvage lung resection after definitive chemoradiation therapy for Stage III non-small-cell lung cancer. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016; 23: 895-901.
15. *Sonobe M., Yutaka Y., Nakajima D., et al.* Salvage Surgery after Chemotherapy or Chemoradiotherapy for Initially Unresectable Lung Carcinoma. Ann Thorac Surg. 2019; 108: 1664-1670.
16. *Maconachie R., Mercer T., Navani N., McVeigh G.* Lung cancer.Diagnosis and management: Summary of updated NICE guidance. BMJ. 2019: 364-368.
17. *Shokoohi A., Al-Hashami Z., Moore S., et al.* Effect of targeted therapy and immunotherapy on advanced nonsmall-cell lung cancer outcomes in the real world. Cancer Med. 2022; 11: 86-93.

18. *Hamada A., Soh J., Mitsudomi T.* Salvage surgery after definitive chemoradiotherapy for patients with non-small cell lung cancer. Lung Cancer Res. 2021; 10: 555-562.

19. *Spicer J., Wang C., Tanaka F., et al.* Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). J. Clin. Oncol. 2021; 39: 85.

20. *Keller S.M., Adak S., Wagner H., Johnson D.H.* Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Ann. Thorac. Surg. 2000; 70: 358-365.

21. *Spicer J.D., Shewale J.B., Nelson D.B., et al.* Multimodality Therapy for N2 Non-Small Cell Lung Cancer: An Evolving Paradigm. Ann. Thorac. Surg. 2019; 107: 277-284.

22. *Mitchell K.G., Farooqi A., Ludmir E.B., et al.* Pulmonary resection is associated with long-term survival and should remain a therapeutic option in oligometastatic lung cancer. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2021; 161: 1497-1504.

23. *Congedo M.T., Cesario A., Lococo F., et al.* Surgery for oligometastatic non–small cell lung cancer: Long-term results from a single center experience. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2012.

24. *Gomez D.R., Tang C., Zhang J., et al.* Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients with Oligometastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. J. Clin. Oncol. 2019; 37: 1558-1565.

25. *Mitchell K.G., Farooqi A., Ludmir E.B., et al.* Pulmonary resection is associated with long-term survival and should remain a therapeutic option in oligometastatic lung cancer. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2021.

26. *Deboever N.K. Mitchell G.H., Feldman A., et al.* Current Surgical Indications for Non-Small-Cell. Lung Cancer. 2022; 14: 1263-1270.

27. *Casiraghi M., Maisonneuve P., Piperno G., et al.* Salvage Surgery After Definitive Chemoradiotherapy for Non–small Cell. Lung Cancer. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2017; 29: 233-241.

© Е.Г. Шачинов и др., 2024
УДК 616.24-006.6-033.2-085-001.19
ББК 55.694.123 + 54.546.7
DOI: 10.31917/2504390

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ ПДКТ-АССИСТИРОВАННОЙ КРИОАБЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

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

Е.Г. Шачинов, Н.А. Петров, О.В. Федун

EXPERIENCE OF PERCUTANEOUS FDCT-ASSISTED CRYOABLATION IN THE TREATMENT OF METASTATIC LUNG LESION

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.

У пациентов со злокачественными опухолями метастазы чаще всего обнаруживаются в легких. Современный подход к их лечению включает системную противоопухолевую терапию и локальный контроль очагов. Хотя хирургическая резекция стала золотым стандартом для пациентов с олигометастатическими заболеваниями, многим пациентам она не подходит из-за расположения опухолей, рисков возникновения или усугубления дыхательной недостаточности или сопутствующих патологий. Для таких пациентов малоинвазивной альтернативой хирургической резекции выступает чрескожная абляция. Одним из методов абляционной терапии является криоабляция, основанная на применении экстремального холода для разрушения опухолевой ткани. Метод демонстрирует перспективные результаты по локальному контролю опухолей и улучшению качества жизни пациентов. Цель данного исследования заключалась в анализе безопасности и эффективности криоабляции для локального контроля метастатических очагов в легких. Проанализированы данные 19 пациентов, которым с 2018 по 2023 гг. была выполнена криоабляция 28 метастазов легких. Показаниями к лечению были олигометастазирование или олигопрогрессирование заболевания в легких. Исследование показало, что чрескожная криоабляция является безопасным и эффективным методом локального контроля метастатических поражений легких и представляет собой перспективную альтернативу хирургической резекции.

Ключевые слова: *криоабляция, метастазы в легкие, олигометастазы, чрескожная абляция, локальный контроль злокачественных опухолей легких.*

The lungs are the most common site of metastatic disease in patients with malignant tumors. The modern approach to treating lung metastases includes systemic anti-cancer therapy and local control of lesions. Although surgical resection has become the gold standard for patients with oligometastatic disease, many patients are not suitable for surgery due to the location of tumors, risks of developing or worsening respiratory failure, or co-existing conditions. For these patients, percutaneous ablation provides a minimally invasive alternative to surgical resection. One such ablation method is cryoablation, which uses extreme cold to destroy tumor tissue. This method shows promising results for local tumor control and improving patient quality of life. The aim of this study was to analyze the safety and effectiveness of cryoablation for the local control of metastatic lung lesions. Data from 19 patients who underwent cryoablation of 28 lung metastases between 2018 and 2023 were analyzed. The indications for treatment included oligometastatic disease or oligoprogression in the lungs. The study demonstrated that percutaneous cryoablation is a safe and effective method of local control for metastatic lung lesions and represents a promising alternative to surgical resection.

Key words: *cryoablation, lung metastases, oligometastases, percutaneous ablation, local control of malignant lung tumors.*

Введение

Частота метастатического поражения легких при злокачественных опухолях превышает аналогичные показатели для других органов и тканей [1]. Согласно данным аутопсий, метастазы в этом органе обнаруживаются у 50% онкологических больных [2]. При этом частота метастазирования в легкие при колоректальном раке составляет 32,9%, при злокачественных новообразованиях головы и шеи – до 38,8% [3], при раке молочной железы варьирует от 7 до 24% в зависимости от гистологических и молекулярных подтипов [4].

Согласно современным международным рекомендациям, успешное лечение метастазов в легкие требует комплексного подхода, включающего системную противоопухолевую терапию и локальный контроль очагов. Лекарственная системная терапия играет ключевую роль при множественном поражении. Локальный контроль одиночных метастазов в легких остается предметом активного изучения и дебатов. Основной аргумент в пользу использования методов локального контроля заключается в том, что они могут уменьшать объем опухолевой массы. Кроме того, в отличие от метастазов в других органах, легочные метастазы характеризуются более медленным ростом и лучшим прогнозом, что требует особого внимания к стратегии их лечения [5].

В 1997 году анализ 5206 резекций метастазов в легких при опухолях различной первичной локализации показал уровень общей выживаемости больных 36%, 26% и 22% через 5, 10 и 15 лет соответственно. При этом медиана выживаемости составила 35 месяцев по сравнению с 15 месяцами у пациентов без резекции. С тех пор хирургическая резекция метастазов в легкие вошла в клиническую практику и является стандартом лечения пациентов с олигометастатической формой заболевания при разных типах первичных опухолей [6, 7].

Клиническая практика показывает, что у значительной части пациентов возможности оперативного вмешательства ограничены в связи с локализацией опухоли, малым остаточным объемом легочной ткани, наличием тяжелой сопутствующей патологии, а также отказом пациентов от проведения операции. Например, резекционные вмешательства при колоректальном раке выполняются не более чем в 20–25% случаев [8].

С развитием современных технологий и улучшением методов диагностики возросла потребность в использовании альтернативных методов локального контроля опухолей – менее инвазивных и более безопасных. К таким методам относятся абляционная терапия и стереотаксическая лучевая терапия [9–11].

Чрескожная абляция является подходящим вариантом лечения для пациентов с рецидивирующим метастатическим заболеванием легких, множественными метастазами или глубоким расположением очагов, требующих обширной паренхимальной резекции, а также для тех, у кого сопутствующие заболевания повышают риск хирургического вмешательства [12].

Большинство современных крупных исследований показывают, что отбор пациентов с опухолями ограниченного размера позволяет достичь локального контроля опухоли с помощью абляционной терапии в пределах 90%. Общая выживаемость при метастазах в легкие колоректального рака сопоставима с результатами лечения пациентов, подвергшихся резекции. Кроме того, термоабляция для пациентов с олигометастатическим поражением позволяет отказаться от химиотерапевтического лечения более чем на год, что, безусловно, улучшает качество жизни пациентов. Немаловажно также то, что переносимость абляции несомненно лучше хирургического вмешательства, что дает возможность проводить несколько этапов локального лечения [6].

Одним из перспективных направлений в абляционной терапии является криоабляция – метод, основанный на применении экстремально низких температур для уничтожения опухолевой ткани. Принцип действия криоабляции заключается в быстром охлаждении тканей, что приводит к образованию внутриклеточных кристаллов льда и разрушению клеточных мембран и органелл, а также к повреждению клеток во время оттаивания за счет смещения осмотического баланса между внутриклеточной и внеклеточной жидкостью. Охлаждение происходит на конце специального криозонда благодаря эффекту Джоуля-Томсона, при котором газы с высокой температурой инверсии, такие как

аргон, извлекают тепловую энергию из окружающего пространства при быстром расширении. Газ подается под высоким давлением в тонкий аппликатор, на кончике которого находится специальная камера. Газ быстро расширяется в ней. В результате происходит сразу несколько процессов, приводящих к гибели клеток: нарушение кровоснабжения на микрососудистом уровне из-за повреждения эндотелия, активация апоптоза, особенно на периферии зоны абляции, и повреждение митохондрий за счет активации каспазы-3 и белка bax [13].

Цель настоящего исследования – проанализировать безопасность и эффективность применения криоабляции для локального контроля изолированных метастатических очагов в легких.

Материалы и методы

В исследование включены результаты лечения 19 пациентов с олигометастатическим поражением легких, подвергшихся криоабляции образований (n=28) с 2018 по 2023 гг. на базе СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова. Показаниями к абляционной терапии послужили: наличие олигометастатической формы заболевания (т.е. метастазы, ограниченные по общему числу и количеству органов-мишеней [14]) и олигопрогрессия заболевания в легких. Критериями включения были: возраст не менее 18 лет; метастатическое поражение легких (с очагами de novo или растущими узлами); морфологическое подтверждение первичной злокачественной опухоли; размер целевого метастатического очага менее 3,5 см; общее состояние по шкале Карновского не менее 60 баллов или по ECOG 0–2; уровень тромбоцитов более $50x10^9$/л; МНО<1,5; ожидаемая продолжительность жизни пациентов более трех месяцев. Критериями исключения были: тяжелая сопутствующая патология; нарушения коагуляционного потенциала крови; локализация очагов вблизи от крупных сосудов и бронхов; неспособность пациента лежать ровно или нарушения дыхания в покое; признаки активной инфекции или нейтропении.

Возраст пациентов варьировал от 43 до 73 лет, медиана составила 63 [51; 69] года. Большинство составляли женщины (57,9%, n=11). Функциональный статус всех пациентов соответствовал ECOG 0–1, дыхательной недостаточности ни у кого не наблюдалось.

Предоперационное обследование проводилось в соответствии с онкологическими стандартами.

Бóльшая часть пациентов (n=12, 63%) была представлена больными с колоректальным раком, у двух пациентов первичная опухоль локализовалась в кардиоэзофагеальной зоне. Также в исследование были включены пациенты с карциномой молочной железы, почки, поджелудочной железы, мягкого нёба и лейомиосаркомой матки.

У двух пациентов было отмечено наличие сопутствующей легочной патологии – хронической обструктивной болезни легких (10,5%), у обоих больных стаж курения был длительным. Еще один курящий пациент не имел сопутствующей легочной патологии на момент операции.

У 63,2% (n=12) пациентов был обнаружен 1 очаг, в остальных случаях – по 2 образования. В двух случаях наблюдалось прогрессирование заболевания с появлением новых очагов в легких, которые также подверглись криоабляции. В большинстве случаев поражалось правое легкое (64,3%; n=18), с наибольшей частотой – 6-й сегмент (38,9%; n=7). Данные по локализации образований представлены в таблице 1.

Размеры образований варьировали от 7 до 31 мм, медиана составила 13 [9; 18] мм. В большинстве случаев (85,7%, n=24) опухоли располагались интрапаренхиматозно, субплевральная локализация отмечена в 14,3% (n=4). Наличие воздушной полости в образовании было зафиксировано в трех случаях (10,7%).

Синхронные метастазы в легких (n=2), обнаруженные при обследовании первичной опухоли, наблюдались у одного пациента; в остальных случаях метастазирование в легкие было метахронным. Начальное метастазирование в легкие отмечено в 47,4% случаев (n=9), из них изолированное поражение – в 88,9% случаев (n=8).

Абляционная терапия проводилась у 84,2% (n=16) пациентов по поводу рецидива заболевания после предшествующего лечения. Медиана безрецидивного периода до вмешательства у этих больных составила 14,5 [12; 35,5] месяцев. Лечение 15,8% (n=3) пациентов проводилось на фоне прогрессирования заболевания с ростом или появлением новых очагов в легких. Среднее время до прогрессирования у них составило 14,3±9,5 месяцев.

Вмешательство выполнялось в условиях рентгенооперационной после соответствующей премедикации под местной анестезией и контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) с использованием програмного обеспечения syngo Needle Guidance и syngo Fusion Package на ангиографической установке ARTIS pheno (Siemens Healthineers, Германия), криозондов IceRod 1,5 мм 17G (Boston Scientific, США) и криохирургического аппарата Oncura SeedNet (GalilMedical, США). ARTIS pheno характеризуется как роботизированная мобильная система, обеспечивающая бóльшую гибкость и маневренность в работе при различных клинических сценариях. Программа syngo Needle Guidance позволяет заранее спланировать траекторию прохождения криозонда с учетом анатомических структур пациента, отслеживать и корректировать его положение относительно заданного пути в реальном времени. Syngo Fusion Package объединяет данные разных лучевых исследований для создания комплексных изображений, что помогает улучшить точность диагностики, в частности определить минимальный край абляции.

Количество криозондов определялось по формуле «M+1», где M – максимальный диаметр образования в сантиметрах; в большинстве случаев (60,7%, n=17) использовали два криозонда. Очаги подвергались четырем циклам активного замораживания: в первом предполагалось предварительное замораживание на 3-5 минут на 20% подаче аргона для фиксации зондов во избежании их дислокации, затем следовали 3 более длительных цикла замораживания по 15 мин. с пассивным оттаиванием по 10 мин. после каждого цикла. Далее проводились 2 цикла активного оттаивания по 1 мин. с минутным же перерывом для безопасного извлечения зондов. В конце операции выполнялась контрольная ПДКТ для определения размеров зоны абляции и исключения ранних послеоперационных осложнений (пневмоторакс, гидроторакс). Также в режиме «Fusion», сравнивая данные ПДКТ-исследования до и после процедуры, оценивался минимальный край абляции, т.е. минимальное расстояние от опухоли до края зоны абляции. Операцию признавали технически успешной при минимальном крае абляции не менее 5 мм.

Также с целью оценки непосредственных результатов оценивали продолжительность вмешательства, наличие, тяжесть и вид ранних и поздних осложнений по классификации Clavien-Dindo, а также длительность стационарного лечения. Лабораторный контроль включал оценку динамики уровня лейкоцитов, гемоглобина и креатинина в крови непосредственно до вмешательства, на первые и третьи сутки после абляции.

Все случаи были разделены на 2 группы: без послеоперационных осложнений и с таковыми. Далее проверялись гипотезы о групповых различиях в возрасте пациентов, максимальных размерах очагов, размерах зоны абляции и количестве использованных криозондов, чтобы выявить факторы, способствующие развитию послеоперационных осложнений. Также анализировалось влияние курения, внутрилегочного или субплеврального расположения опухоли, локализации очага в верхней доле легкого, наличия сопутствующей патологии легких и воздушной полости в очаге по данным лучевых методов диагностики до операции.

С целью оценки отдаленных результатов лечения определялись одно- и двухлетние общая выживаемость (ОВ) и время до прогрессирования. Ни один пациент не подвергался системному периоперационному противоопухолевому лечению. Медиана времени наблюдения составила 22 [7; 28] месяца.

Через 3 и 12 месяцев после вмешательства выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. По результатам КТ фиксировались размеры зоны консолидации и наличие признаков местного рецидива.

В статистической обработке использовались следующие методы: для сравнения двух количественных зависимых переменных с нормальным распределением применялся Т-критерий Стьюдента для парных выборок. Для сравнения количественных независимых переменных с распределением, отличным от нормального, использовался критерий Манна-Уитни. Исследование независимых номинальных переменных проводилось с использованием критерия χ-квадрат Пирсона. Для оценки влияния факторов на развитие событий использовалось вычисление отношения шансов (odds ratio), считая зависимость статистически значимой, если 95% доверительный интервал не включал 1. Для выявления корреляции между переменными с распределением, отличным от нормального, применялся коэффициент корреляции Спирмена. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Майера.

Результаты

Среднее время оперативного вмешательства составило 108±24 минуты. Максимальный размер зоны абляции в среднем был 50±13 мм, минимальный край абляции – 8±2 мм. Данные по постпроцедурным осложнениям представлены в таблице 1.

Летальных исходов, связанных с процедурой, не зафиксировано.

Длительность стационарного лечения составила от 2 до 6 дней, средняя продолжительность пребывания – 5,2±1,3 дня.

По лабораторным данным, статистически значимых различий в уровне лейкоцитов до операции,

Таблица 1.

Характеристика ранних и поздних послеоперационных осложнений

Тяжесть послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo	Ранние осложнения		Поздние осложнения	
	n случаев	доля случаев, %	n случаев	доля случаев, %
I	7[a]	25[a]	4[c]	14,3
IIIa	2[b]	7,1[b]	1[d]	4
IIIb	0	0	1[e]	4
Всего	9	32,1	6	21,4

a – малый пневмо- и гидроторакс, кровохаркание; b – пневмоторакс, потребовавший дренирования плевральной полости; c – малый гидроторакс; d – гидроторакс, потребовавший дренирования плевральной полости; e – абсцесс легкого с многокамерной эмпиемой, потребовавший выполнения плеврэктомии и декортикации легкого).

на первые и третьи послеоперационные сутки не отмечено.

Клинически значимой кровопотери, которая была бы связана с оперативным вмешательством и потребовала трансфузионной или инфузионной терапии, не было ни в одном случае. Не было зафиксировано также клинически значимых лабораторных признаков изменения почечной функции.

Отмечено статистически значимое различие в возрасте между группами больных с осложнениями и без них (63,1±3,4 и 53,5±1,9 соответственно, p=0,014): с увеличением возраста риск развития осложнений возрастал. Размеры очагов и зоны абляции, а также количество используемых криозондов не оказали значимого влияния на развитие осложнений (p = 0,306, 0,781, 0,378 соответственно). Расчет отношения шансов показал, что у некурящих пациентов при отсутствии воздушной полости в образовании до операции и отсутствии сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) вероятность развития послеоперационных осложнений ниже (ОШ=0,444, 95% ДИ [0,200; 0,989]; ОШ=0,320, 95% ДИ [0,181; 0,567]; ОШ=0,294, 95% ДИ [0,141; 0,614] соответственно). В то же время ни субплевральное расположение опухоли, ни интрапаренхиматозное, ни локализация опухоли в верхней доле легкого значимо не повлияли на развитие послеоперационных осложнений (ОШ=1,333, 95% ДИ [0,440; 4,037]; ОШ=0,800, 95% ДИ [0,286; 2,236]; ОШ=1,273, 95% ДИ [0,538; 3,008] соответственно).

После абляционной терапии проводили динамический контроль КТ органов грудной клетки через 3 и 12 месяцев. Медиана зоны консолидации через 3 месяца составила 26 мм [21,5; 29,0], а через 12 месяцев – 21,5 мм [10,8; 23,5]. Динамика размеров представлена на графике 1.

ОВ в течение года составила 88%, в течение двух лет – 64%, медиана ОВ составила 28 месяцев (график 2).

Время до прогрессирования в течение года составило 43%, в течение двух лет – 19%, медиана времени до прогрессирования составила 12,7 месяцев (график 3).

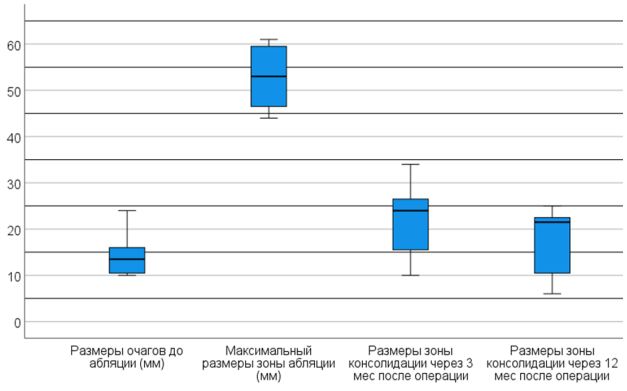


График 1. *Максимальные размеры целевых очагов до криоабляции, зоны абляции, зоны консолидации через 3 и 12 месяцев (box-plot)*

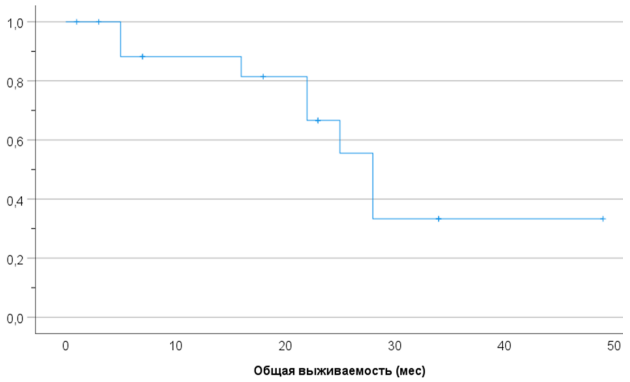


График 2. *Кривая Каплана-Майера общей выживаемости после криоабляции*

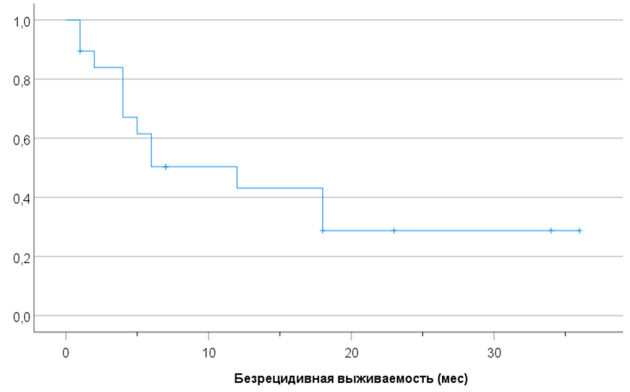


График 3. *Кривая Каплана-Майера времени до прогрессирования после криоабляции*

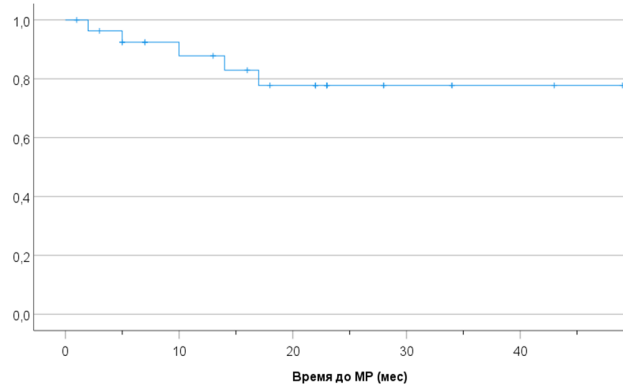


График 4. *Кривая Каплана-Майера развития местного рецидива после криоабляции*

Отмечена статистически значимая корреляция между периодом без прогрессирования до начала абляционной терапии (ПБП) и временем до прогрессирования после выполненной абляции (p=0,006). Однако значимой связи между ПБП и ОВ не выявлено (p=0,081).

Признаки местного рецидивирования отмечены в 17,9% случаев в первые 12 месяцев (n=5) (график 4).

В группах с признаками местного рецидивирования и без таковых после абляционной терапии не найдено статистически значимого различия в разме-

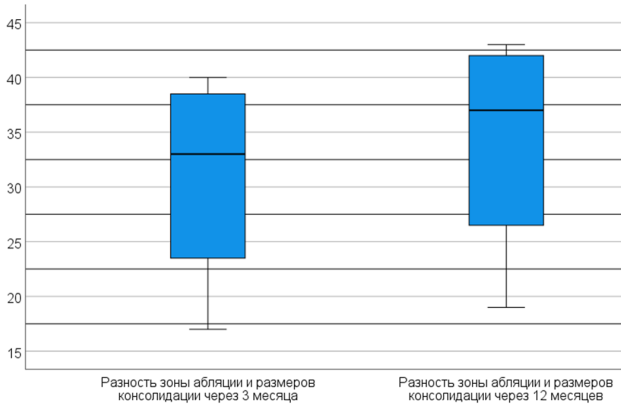


График 5. *Разности между зоной абляции и зонами консолидаций через 3 и 12 месяцев (box-plot)*

рах образований до операции и минимальных краях абляции (p=0,521 и 0,737 соответственно). Наличие воздушной полости в образовании до абляционной терапии также не оказало существенного влияния на развитие местного рецидива (ОШ=0,870, 95% ДИ [0,742; 1,019]).

Медианы разницы между зоной абляции и зонами консолидаций через 3 и 12 месяцев составили 33 мм [23,75; 39,75] и 35,5 мм [26,0; 41,5] соответственно; связи этих показателей с частотой развития местного рецидива выявлено не было (p=0,5 и 0,711 соответственно; см. график 5).

Дискуссия

Возможности системного лечения зачастую оказываются недостаточно эффективными из-за развития резистентности опухолевых клеток и значительных побочных эффектов. В этом контексте на том или ином этапе лечения пациента с диссеминированным процессом должны использоваться методы локального контроля, что способствует улучшению его качества жизни.

Одной из перспективных технологий, применяемых в локальном контроле опухолей, является чрескожная криоабляция. Этот метод привлекает внимание благодаря своей минимально инвазивной природе. За счет щадящего воздействия на нормальную паренхиму легкого [15, 16] удается достигнуть меньшего негативного влияния на функцию дыхания, что особенно актуально для пациентов, получивших множество курсов токсичной химиотерапии или лучевой терапии на органы грудной полости [17]. Криоабляция позволяет безопасно лечить опухолевые очаги, расположенные рядом с центральными бронхами и легочными сосудами, в то время как при хирургическом иссечении таких опухолей потребовалось бы удаление значительной легочной ткани в объеме лобэктомии. Некоторые авторы отмечают лучший профиль безопасности при криоабляции, чем при радиочастотной (РЧА) или микроволновой абляциях (МВА) [18]. Отчасти это достигается путем сохранения фибробластов, которые помогают поддерживать первичную структуру ткани, создавая матрицу для заживления. Метод хорошо переносится пациентами, в т. ч. за счет анестезирующего действия холода, что позволяет проводить операции под местной анестезией [19]. Авторы отмечают меньший уровень болевых ощущений после процедуры по сравнению с РЧА или МВА [20]. Так, например, опухоли, расположенные рядом с плеврой или вовлекающие ее, можно лечить практически безболезненно и значительно снизить риск образования бронхоплеврального свища [21].

Важна также и возможность проведения повторных процедур [15, 16]. В такой ситуации криоабляция может помочь и путем активации системного опухоль-специфического иммунного ответа [22]. Более того, некоторые исследования демонстрируют синергетический противоопухолевый эффект криоабляции и иммунотерапии [23].

К недостаткам криоабляции можно отнести длительность процедуры, лучевую нагрузку из-за использования ПДКТ, высокую стоимость газов (аргона и гелия) и криозондов. Обычно из-за ограниченного диапазона воздействия на ткани требуется несколько зондов, что с одной стороны делает процедуру еще более затратной, с другой – обеспечивает желательную гибкость в отношении размера и формы области абляции. Кроме того, агрессивное манипулирование зондами в замороженной ткани может привести к разрыву паренхимы и кровотечению. Криоабляция вызывает воспалительную реакцию, которая в редких случаях может привести к системному цитокин-опосредованному криошоку с гипотонией, одышкой и ДВС-синдромом. Правда, развитие этого состояния было отмечено в исследованиях, посвященных абляции опухолей печени, и встречалось лишь в 1% случаев [24]. При криоабляции легких таких нежелательных явлений ни в настоящем, ни в альтернативных исследованиях не наблюдалось.

В отличие от открытых резекционных вмешательств, при абляции отсутствует возможность бимануальной пальпации и лимфодиссекции. Клиническое влияние этих факторов пока неизвестно [25]. По данным M. Carballo et al., использование торакоскопического доступа, при котором также невозможна бимануальная пальпация, не привело к увеличению числа рецидивов в грудной клетке, а безрецидивная выживаемость была сопоставима с открытой резекцией [26].

Наиболее значимыми исследованиями по криоабляции являются большое проспективное многоцентровое исследование SOLSTICE [27] и проспективное международное многоцентровое исследование ECLIPSE [28]. В отличие от нашего центра, в этих работах выполнение криоабляции проводилось под общей анестезией с использованием двухпросветной эндотрахеальной трубки. Таким образом, легкое, подлежащее лечению, изолировалось и использовалось

постоянное положительное давление в дыхательных путях, что устраняло беспокойство, дискомфорт и движения пациента, а также предотвращало распространение эндобронхиального кровотечения [29]. Между тем наш опыт, основанный на применении местной анестезии, свидетельствует о безопасности и удовлетворительной переносимости этого метода и при отсутствии наркоза.

В SOLSTICE представлены данные об эффективности криоабляции метастазов в легких диаметром менее 3,5 см; в исследовании приняли участие 128 пациентов с 224 опухолями. Однолетняя общая выживаемость составила 97,6%, а двухлетняя общая выживаемость – 86,6%. В проспективном исследовании ECLIPSE представлены результаты криоабляции 60 метастазов в легких у 40 пациентов. Однолетняя ОВ составила 97,5%, двухлетняя – 84,3%, трехлетняя – 63,2% и пятилетняя – 46,7%. Местный рецидив был отмечен в 12,5% случаев.

Ретроспективный одноцентровой опыт лечения первичных и метастатических опухолей легких был проанализирован в 2018 г. G.R. Lyons et al. [30]. В их исследование были включены 67 случаев криоабляции. Средний размер узла составил 1,4 см, а среднее количество криозондов – 1,6 [31]. Частота местных рецидивов в течение одного года составила 14%.

В ретроспективном исследовании J.L. McDevitt et al. [32], напротив, отмечена высокая частота рецидивов: однолетняя частота рецидивов – 44% при среднем размере узла 2,4 см и среднем количестве криозондов 2,1, что меньше, чем было рекомендовано на основании данных G.R. Lyons et al. Исследования показали, что сателлитные клетки – потенциальный источник местного рецидива, – обнаруживаются в 99,7% наблюдений в пределах 7,4 мм от опухоли, и чем больше опухоль, тем выше риск местного рецидива [33]. Поэтому достаточное количество используемых зондов критически важно, так как именно оно определяет объем и минимальный край зоны абляции.

В настоящем исследовании однолетняя ОВ в течение года составила 88%, в течение двух лет – 64%. Медиана выживаемости – 25 месяцев. В течение года рецидив заболевания не был зарегистрирован у 43%, в течение двух лет – у 19% пациентов. Признаки местного рецидивирования были отмечены в 17,9% случаев.

Нужно отметить, что в настоящем исследовании пациенты не получали периоперационную противоопухолевую терапию, что могло повлиять на результаты лечения. В литературе имеются противоречивые данные о значении этого фактора. Некоторые исследования демонстрируют, что периоперационная химиотерапия является благоприятным прогностическим фактором общей выживаемости [34–36]. Другие, наоборот, показывают, что послеоперационная химиотерапия не дает значительного преимущества в выживании, и даже напротив – выживаемость была несколько хуже у тех, кто получал химиотерапию, хотя разница была незначительной [37, 38]. Проспективного изучения предоперационной и послеоперационной химиотерапии не проводилось.

Одним из наиболее частых осложнений, выявленных в нашем исследовании, стал пневмоторакс. Наши данные согласуются с результатами предыдущих исследований, указывающих на то, что пневмоторакс является наиболее распространенным осложнением после абляции легочных образований. Например, по различным данным, пневмоторакс, требующий дренирования плевральной полости, выявляется в 12–26% случаев [30, 31]. В наших промежуточных результатах дренирование потребовалось лишь в 7% случаев. Так или иначе, авторы склонны рассматривать постабляционные пневмотораксы как ожидаемые результаты, а не как истинные процедурные осложнения.

При абляционных методах лечения образований легких встречаются также такие осложнения, как легочные кровотечения и гидроторакс. Альвеолярное кровоизлияние во время циклов оттаивания при криоабляции встречается чаще, чем при тепловых методах. Это может привести к бронхиальной обструкции и гипоксии. Но сообщений об отсроченных кровотечениях из псевдоаневризм легочной артерии (как, например, при РЧА), не было [19]. Вероятно, это обусловлено сохранением коллагеновых структур тканей. Как правило, и альвеолярные кровоизлияния, и гидроторакс не требуют активного лечения [39]. В нашем исследовании клинически значимых послеоперационных легочных кровотечений не зарегистрировано, а развитие гидроторакса, потребовавшего дренирования, было отмечено лишь в одном случае.

Также авторы указывают на возможность возникновения таких редких осложнений, как повреждение плечевого сплетения или диафрагмального нерва, травма трахеи, пищевода или кожи, перелом ребер [40]. В настоящем исследовании таких осложнений зарегистрировано не было.

Полученные промежуточные результаты демонстрируют, что на развитие осложнений значимо повлияли возраст, курение, наличие при лучевых методах исследования до операции такого признака, как воздушная полость в образовании, наличие у пациентов сопутствующей ХОБЛ. По нашим данным, в отличие от других работ [30, 32], размеры очагов и зоны абляции, как и количество криозондов не оказали значимого влияния на риск развития осложнений.

Наши данные подтверждают, что криоабляция является эффективным и безопасным методом локального лечения метастатического поражения легких. Для оптимизации результатов необходимо продолжать исследования, направленные на улучшение техники проведения процедуры и разработку единого оптимального протокола.

Выводы

Криоабляция – это высокоэффективный, малоинвазивный метод локального контроля метастатических поражений легких, который позволяет снизить операционный риск и ускорить восстановление пациентов по сравнению с традиционными хирургическими методами. Большинство послеоперационных осложнений поддаются контролю и лечению консервативными методами. Благодаря низкой частоте тяжелых осложнений, требующих хирургического вмешательства, в сочетании с низким уровнем болевого синдрома, криоабляция является методом лечения, который пациенты переносят легко. Большое значение здесь имеют корректный отбор пациентов с участием мультидисциплинарной онкологической команды и точность предоперационного планирования с контролем процедуры путем использования современных методов визуализации. В целом чрескожная криоабляция метастазов легких является перспективным методом лечения, который может быть рекомендован в качестве альтернативы традиционным хирургическим вмешательствам у пациентов с метастатическим поражением легких. Дальнейшие исследования и совершенствование техники проведения процедуры будут способствовать улучшению клинических исходов и расширению показаний для криоабляции.

Список литературы

1. *Schueller G., Herold C.J.* Lung metastases // Cancer Imaging. – 2003. – Vol. 3, № 2. – P. 126–128.
2. *Eiken P.W., Welch B.T.* Cryoablation of lung metastases: Review of recent literature and ablation technique // Seminars in Interventional Radiology. – 2019. – Vol. 36, № 4. – P. 319–325.
3. *Ferlito A., Shaha A.R., Silver C.E., Rinaldo A., Mondin V.* Incidence and Sites of Distant Metastases from Head and Neck Cancer // ORL Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties. – 2001. – Vol. 63, № 4. – P. 202–207.
4. *Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., Cheang M.C., Voduc D., Speers C.H., Nielsen T.O., Gelmon K.* Metastatic behavior of breast cancer subtypes // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, № 20. – P. 3271–3277.
5. *Prasanna T., Karapetis C.S., Roder D., Tie J., Padbury R., Price T., Wong R., Shapiro J., Nott L., Lee M., Chua Y.J., Craft P., Piantadosi C., Sorich M., Gibbs P., Yip D.* The survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer based on the site of metastases and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern // Acta Oncologica. – 2018. – Vol. 57, № 11. – P. 1438–1444.
6. *de Baere T., Bonnet B., Tselikas L., Deschamps F.* The percutaneous management of pulmonary metastases // Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology. – 2023. – Vol. 67, № 8. – P. 870–875.
7. *Ogawa H., Yajima T., Sohda M.* Role of surgical resection and its alternative local therapy for pulmonary metastasis of colorectal cancer // Annals of Gastroenterological Surgery. – 2021. – Vol. 5, № 6. – P. 747–753.
8. *Li C.L., Tang D.R., Ji J., Zang B., Chen C., Zhao J.Q.* Colorectal adenocarcinoma patients with M1a diseases gain more clinical benefits from palliative primary tumor resection than those with M1b diseases // World Journal of Clinical Cases. – 2020. – Vol. 8, № 15. – P. 3230–3239.
9. *Palussiere J., Catena V., Buy X.* Percutaneous thermal ablation of lung tumors – Radiofrequency, microwave, and cryotherapy: Where are we going? // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2017. – Vol. 98. – P. 619–625.
10. *Choi H.S., Jeong B.K., Kang K.M., Jeong H., Song J.H., Ha I.B., Kwon O.Y.* Tumor control and overall survival after stereotactic body radiotherapy for pulmonary oligometastases from colorectal cancer: a meta-analysis // Cancer Research and Treatment. – 2020. – Vol. 52, № 4. – P. 1188–1198.
11. *Sharma A., Duijm M., Oomen-de Hoop E., Aerts J.G., Verhoef C., Hoogeman M., Nuyttens J.J.* Survival and prognostic factors of pulmonary oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy // Acta Oncologica. – 2019. – Vol. 58, № 1. – P. 74–80.
12. *Lencioni R., Crocetti L., Cioni R., Suh R., Glenn D., Regge D., Helmberger T., Gillams A.R., Frilling A., Ambrogi M., Bartolozzi C., Mussi A.* Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study) // Lancet Oncology. – 2008. – Vol. 9, № 7. – P. 621–628.
13. *Wen J., Duan Y., Zou Y., Nie Z., Feng H., Lugnani F.* Cryoablation induces necrosis and apoptosis in lung adenocarcinoma in mice // Technology in Cancer Research & Treatment. – 2007. – Vol. 6, № 6. – P. 635–640.
14. *Hellman S., Weichselbaum R.R.* Oligometastases // Journal of Clinical Oncology. – 1995. – Vol. 13, № 1. – P. 8–10.
15. *De Baere T., Tselikas L., Yevich S., Boige V., Deschamps F., Ducreux M., Goere D., Nguyen F., Malka D.* The role of image-guided therapy in the management of colorectal cancer metastatic disease // European Journal of Cancer. – 2017. – Vol. 75. – P. 231–242.
16. *Abtin F., de Baere T., Dupuy D.E., Genshaft S., Healey T., Khan S., Suh R.* Updates on current role and practice of lung ablation // Journal of Thoracic Imaging. – 2019. – Vol. 34, № 4. – P. 266–277.
17. *Dupuy D.E., Fernando H.C., Hillman S., Ng T., Tan A.D., Sharma A., Rilling W.S., Hong K., Putnam J.B.* Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial // Cancer. – 2015. – Vol. 121, № 19. – P. 3491–3498.
18. *Colak E., Tatlı S., Shyn P.B., Tuncalı K., Silverman S.G.* CT-guided percutaneous cryoablation of central lung tumors // Diagnostic and Interventional Radiology. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 316–322.

19. *Mahnken A.H., König A.M., Figiel J.H.* Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy // RöFo – Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. – 2018. – Vol. 190, № 9. – P. 836–846.

20. *Atwell T.D., Carter R.E., Schmit G.D., Carr C.M., Boorjian S.A., Curry T.B., Thompson R.H., Kurup A.N., Weisbrod A.J., Chow G.K., Leibovich B.C., Callstrom M.R., Patterson D.E.* Complications following 573 percutaneous renal radiofrequency and cryoablation procedures // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 48–54.

21. *Inoue M., Nakatsuka S., Yashiro H., Ito N., Izumi Y., Yamauchi Y., Hashimoto K., Asakura K., Tsukada N., Kawamura M., Nomori H., Kuribayashi S.* Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 295–302.

22. *Regen-Tuero H.C., Ward R.C., Sikov W.M., Littrup P.J.* Cryoablation and immunotherapy for breast cancer: overview and rationale for combined therapy // Radiology Imaging Cancer. – 2021. – Vol. 3, № 2. – P. e200134.

23. *Chen Z., Meng L., Zhang J., Zhang X.* Progress in the cryoablation and cryoimmunotherapy for tumor // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1094009.

24. *Seifert J.K., Morris D.L.* World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy // World Journal of Surgery. – 1999. – Vol. 23, № 2. – P. 109–104.

25. *Cerfolio R.J., McCarty T., Bryant A.S.* Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation // European Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2009. – Vol. 35, № 5. – P. 786–791.

26. *Carballo M., Maish M.S., Jaroszewski D.E., Yetasook A., Bauer K., Cameron R.B., Carmack Holmes E.* Video-assisted thoracic surgery (VATS) for resection of metastatic adenocarcinoma as an acceptable alternative // Surgical Endoscopy. – 2009. – Vol. 23, № 9. – P. 1947–1954.

27. *Callstrom M.R., Woodrum D.A., Nichols F.C., Palussiere J., Buy X., Suh R.D., Abtin F.G., Pua B.B., Madoff D.C., Bagla S.L., Papadouris D.C., Fernando H.C., Dupuy D.E., Healey T.T., Moore W.H., Bilfinger T.V., Solomon S.B., Yarmohammadi H., Krebs H.J., Fulp C.J., Hakime A., Tselikas L., de Baere T.* Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE) // Journal of Thoracic Oncology. – 2020. – Vol. 15, № 7. – P. 1200–1209.

28. *De Baère T., Woodrum D., Tselikas L., Abtin F., Littrup P., Deschamps F., Suh R., Aoun H.D., Callstrom M.* The ECLIPSE Study: Efficacy of Cryoablation on Metastatic Lung Tumors With a 5-Year Follow-Up // Journal of Thoracic Oncology. – 2021. – Vol. 16, № 11. – P. 1840–1849.

29. *Elliott B.A., Curry T.B., Atwell T.D., Brown M.J., Rose S.H.* Lung isolation, one-lung ventilation, and continuous positive airway pressure with air for radiofrequency ablation of neoplastic pulmonary lesions // Anesthesia and Analgesia. – 2006. – Vol. 103, № 2. – P. 463–464.

30. *Lyons G.R., Askin G., Pua B.B.* Clinical outcomes after pulmonary cryoablation with the use of a triple freeze protocol // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2018. – Vol. 29, № 5. – P. 714–721.

31. *De Baere T., Tselikas L., Woodrum D., Abtin F., Littrup P., Deschamps F., Suh R., Aoun H.D., Callstrom M.* Evaluating cryoablation of metastatic lung tumors in patients – safety and efficacy: the ECLIPSE trial – interim analysis at 1 year // Journal of Thoracic Oncology. – 2015. – Vol. 10, № 10. – P. 1468–1474.

32. *McDevitt J.L., Mouli S.K., Nemcek A.A., Lewandowski R.J., Salem R., Sato K.T.* Percutaneous cryoablation for the treatment of primary and metastatic lung tumors: identification of risk factors for recurrence and major complications // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2016. – Vol. 27, № 9. – P. 1371–1379.

33. *Chung J.H., Lee S.H., Yi E., Lim J.Y., Jung J.S., Son H.S., Sun K.* Impact of resection margin length and tumor depth on the local recurrence after thoracoscopic pulmonary wedge resection of a single colorectal metastasis // Journal of Thoracic Disease. – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 1879–1887.

34. *Li Y., Qin Y.* Perioperative chemotherapy for resectable colorectal lung metastasis: a systematic review and meta-analysis // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 146, № 3. – P. 545–553.

35. *Davini F., Ricciardi S., Zirafa C.C., Romano G., Alì G., Fontanini G., Melfi F.M.A.* Lung metastasectomy after colorectal cancer: prognostic impact of resection margin on long term survival, a retrospective cohort study // International Journal of Colorectal Disease. – 2020. – Vol. 35, № 1. – P. 9–18.

36. *Nakajima J., Iida T., Okumura S., Horio H., Asamura H., Ozeki Y., Ikeda N., Matsuguma H., Chida M., Otsuka H., Kawamura M.*; Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Recent improvement of survival prognosis after pulmonary metastasectomy and advanced chemotherapy for patients with colorectal cancer // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2017. – Vol. 51, № 5. – P. 869–873.

37. *Zhang C., Tan Y., Xu H.* Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of patients after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis // International Journal of Colorectal Disease. – 2019. – Vol. 34, № 10. – P. 1661–1671.

38. *Rapicetta C., Lococo F., Davini F., Carleo F., Kauppi J., Di Stefano T.S., Ricciardi S., Di Martino M., Räsänen J., Paci M., Melfi F., Cardillo G.* Is adjuvant chemotherapy worthwhile after radical resection for single lung metastasis from colorectal cancer? A multicentric analysis evaluating the risk of recurrence // Frontiers in Oncology. – 2019. – Vol. 9. – P. 763.

39. *Hiraki T., Gobara H., Fujiwara H., Ishii H., Tomita K., Uka M., Makimoto S., Kanazawa S.* Lung cancer ablation: complications // Seminars in Interventional Radiology. – 2013. – Vol. 30, № 2. – P. 169–175.

40. *Garnon J., Cazzato R.L., Caudrelier J., Nouri-Neuville M., Rao P., Boatta E., Ramamurthy N., Koch G., Gangi A.* Adjunctive thermoprotection during percutaneous thermal ablation procedures: review of current techniques // Cardiovascular and Interventional Radiology. – 2019. – Vol. 42, № 3. – P. 344–357.

References

1. *Schueller G., Herold C.J.* Lung metastases. Cancer Imaging. 2003 Dec; 3(2): 126-128. Doi: 10.1102/1470-7330.2003.0010.
2. *Eiken P.W., Welch B.T.* Cryoablation of lung metastases: review of recent literature and ablation technique. Semin Intervent Radiol. 2019 Oct; 36(4): 319-325. Doi: 10.1055/s-0039-1697002.
3. *Ferlito A., Shaha A.R., Silver C.E., Rinaldo A., Mondin V.* Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2001 Jul-Aug; 63(4):202-7. Doi: 10.1159/000055740. PMID: 11408812.
4. *Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., Cheang M.C., Voduc D., Speers C.H., Nielsen T.O., Gelmon K.* Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2010 Jul 10; 28(20): 3271-7. Doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820. PMID: 20498394.
5. *Prasanna T., Karapetis C.S., Roder D., et al.* The survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer. Acta Oncol. 2018 Nov; 57(11): 1438-1444. Doi: 10.1080/0284186X.2018.1487581. PMID: 30035653.
6. *De Baere T., Bonnet B., Tselikas L., Deschamps F.* The percutaneous management of pulmonary metastases. J Med Imaging Radiat Oncol. 2023 Dec; 67(8): 870-875. Doi: 10.1111/1754-9485.13588. PMID: 37742316.
7. *Ogawa H., Yajima T., Sohda M., et al.* Role of surgical resection for pulmonary metastasis of colorectal cancer. Ann Gastroenterol Surg. 2021 May 24; 5(6): 747-753. Doi: 10.1002/ags3.12472. PMID: 34755006.
8. *Li C.L., Tang D.R., Ji J., Zang B., Chen C., Zhao J.Q.* Colorectal adenocarcinoma patients with M1a diseases gain more clinical benefits from palliative primary tumor resection than those with M1b diseases: A propensity score matching analysis. World J Clin Cases. 2020 Aug 6; 8(15): 3230-3239. Doi: 10.12998/wjcc.v8.i15.3230. PMID: 32874977.
9. *Palussière J., Catena V., Buy X.* Percutaneous thermal ablation of lung tumors – radiofrequency, microwave and cryotherapy: where are we going? Diagn Interv Imaging. 2017 Sep; 98(9): 619-625. Doi: 10.1016/j.diii.2017.07.003. PMID: 28844613.
10. *Choi H.S., Jeong B.K., Kang K.M., Jeong H., Song J.H., Ha I.B., Kwon O.Y.* Tumor control and overall survival after stereotactic body radiotherapy for pulmonary oligometastases from colorectal cancer: a meta-analysis. Cancer Res Treat. 2020 Oct; 52(4): 1188-1198. Doi: 10.4143/crt.2020.402. PMID: 32718145.
11. *Sharma A., Duijm M., Oomen-de Hoop E., Aerts J.G., Verhoef C., Hoogeman M., Nuyttens J.J.* Survival and prognostic factors of pulmonary oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy. Acta Oncol. 2019 Jan; 58(1): 74-80. Doi: 10.1080/0284186X.2018.1521986. PMID: 30280633.
12. *Lencioni R., Crocetti L., Cioni R., Suh R., Glenn D., Regge D., Helmberger T., Gillams A.R., Frilling A., Ambrogi M., Bartolozzi C., Mussi A.* Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). Lancet Oncol. 2008 Jul; 9(7): 621-8. Doi: 10.1016/S1470-2045(08)70155-4. PMID: 18565793.
13. *Wen J., Duan Y., Zou Y., Nie Z., Feng H., Lugnani F., Baust J.G.* Cryoablation induces necrosis and apoptosis in lung adenocarcinoma in mice. Technol Cancer Res Treat. 2007 Dec; 6(6): 635-40. Doi: 10.1177/153303460700600607. PMID: 17994794.
14. *Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases.* J Clin Oncol. 1995 Jan; 13(1): 8-10. Doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8. PMID: 7799047.
15. *De Baere T., Tselikas L., Yevich S., Boige V., Deschamps F., Ducreux M., Goere D., Nguyen F., Malka D.* The role of image-guided therapy in the management of colorectal cancer metastatic disease. Eur J Cancer. 2017 Apr; 75: 231-242. Doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.010. PMID: 28237869.
16. *Abtin F., De Baere T., Dupuy D.E., Genshaft S., Healey T., Khan S., Suh R.* Updates on current role and practice of lung ablation. J Thorac Imaging. 2019 Jul; 34(4): 266-277. Doi: 10.1097/RTI.0000000000000417. PMID: 31094898.
17. *Dupuy D.E., Fernando H.C., Hillman S., Ng T., Tan A.D., Sharma A., Rilling W.S., Hong K., Putnam J.B.* Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: results from the American College of Surgeons Oncology group Z4033 (Alliance) trial. Cancer. 2015 Oct 1; 121(19): 3491-8. Doi: 10.1002/cncr.29507. PMID: 26096694.
18. *Colak E., Tatlı S., Shyn P.B., Tuncalı K., Silverman S.G.* CT-guided percutaneous cryoablation of central lung tumors. Diagn Interv Radiol. 2014 Jul-Aug; 20(4): 316-22. Doi: 10.5152/dir.2014.13440. PMID: 24808438.
19. *Mahnken A.H., König A.M., Figiel J.H.* Current technique and application of percutaneous cryotherapy. Rofo. 2018 Sep; 190(9): 836-846. Doi: 10.1055/a-0598-5134. PMID: 29665588.
20. *Atwell T.D., Carter R.E., Schmit G.D., Carr C.M., Boorjian S.A., Curry T.B., Thompson R.H., Kurup A.N., Weisbrod A.J., Chow G.K., Leibovich B.C., Callstrom M.R., Patterson D.E.* Complications following 573 percutaneous renal radiofrequency and cryoablation procedures. J Vasc Interv Radiol. 2012 Jan; 23(1): 48-54. Doi: 10.1016/j.jvir.2011.09.008. PMID: 22037491.
21. *Inoue M., Nakatsuka S., Yashiro H., Ito N., Izumi Y., Yamauchi Y., Hashimoto K., Asakura K., Tsukada N., Kawamura M., Nomori H., Kuribayashi S.* Percutaneous cryoablation of lung tumors: feasibility and safety. J Vasc Interv Radiol. 2012 Mar; 23(3): 295-302. Doi: 10.1016/j.jvir.2011.11.019. PMID: 22265246.
22. *Regen-Tuero H.C., Ward R.C., Sikov W.M., Littrup P.J.* Cryoablation and immunotherapy for breast cancer: overview and rationale for combined therapy. Radiol Imaging Cancer. 2021 Feb 26; 3(2): e200134. Doi: 10.1148/rycan.2021200134. PMID: 33817653.
23. *Chen Z., Meng L., Zhang J., Zhang X.* Progress in the cryoablation and cryoimmunotherapy for tumor. Front Immunol. 2023 Jan 25; 14: 1094009. Doi: 10.3389/fimmu.2023.1094009. PMID: 36761748.

24. *Seifert J.K., Morris D.L.* World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. World J Surg. 1999 Feb; 23(2): 109-13; discussion 113-4. Doi: 10.1007/pl00013173. PMID: 9880417.

25. *Cerfolio R.J., McCarty T., Bryant A.S.* Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. Eur J Cardiothorac Surg. 2009 May; 35(5): 786-91; discussion 791. Doi: 10.1016/j.ejcts.2009.01.012. PMID: 19237294.

26. *Carballo M., Maish M.S., Jaroszewski D.E., Yetasook A., Bauer K., Cameron R.B., Carmack Holmes E.* Video-assisted thoracic surgery (VATS) for resection of metastatic adenocarcinoma as an acceptable alternative. Surg Endosc. 2009 Sep; 23(9): 1947-54. Doi: 10.1007/s00464-008-0243-z. PMID: 19116749.

27. *Callstrom M.R., Woodrum D.A., Nichols F.C., Palussiere J., Buy X., Suh R.D., Abtin F.G., Pua B.B., Madoff D.C., Bagla S.L., Papadouris D.C., Fernando H.C., Dupuy D.E., Healey T.T., Moore W.H., Bilfinger T.V., Solomon S.B., Yarmohammadi H., Krebs H.J., Fulp C.J., Hakime A., Tselikas L., de Baere T.* Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE). J Thorac Oncol. 2020 Jul; 15(7): 1200-1209. Doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.022. PMID: 32151777.

28. *De Baère T., Woodrum D., Tselikas L., Abtin F., Littrup P., Deschamps F., Suh R., Aoun H.D., Callstrom M.* The ECLIPSE Study: Efficacy of Cryoablation on Metastatic Lung Tumors With a 5-Year Follow-Up. J Thorac Oncol. 2021 Nov; 16(11): 1840-1849. Doi: 10.1016/j.jtho.2021.07.021. PMID: 34384914.

29. *Elliott B.A., Curry T.B., Atwell T.D., Brown M.J., Rose S.H.* Lung isolation, one-lung ventilation, and continuous positive airway pressure with air for radiofrequency ablation of neoplastic pulmonary lesions. Anesth Analg. 2006 Aug; 103(2): 463-4, table of contents. Doi: 10.1213/01.ane.0000223672.30521.d8. PMID: 16861435.

30. *Lyons G.R., Askin G., Pua B.B.* Clinical outcomes after pulmonary cryoablation with the use of a triple freeze protocol. J Vasc Interv Radiol. 2018 May; 29(5): 714-721. Doi: 10.1016/j.jvir.2017.12.029. PMID: 29580711.

31. *De Baere T., Tselikas L., Woodrum D., Abtin F., Littrup P., Deschamps F., Suh R., Aoun H.D., Callstrom M.* Evaluating cryoablation of metastatic lung tumors in patients – safety and efficacy: the ECLIPSE trial – interim analysis at 1 year. J Thorac Oncol. 2015 Oct; 10(10): 1468-74. Doi: 10.1097/JTO.0000000000000632. PMID: 26230972.

32. *McDevitt J.L., Mouli S.K., Nemcek A.A., Lewandowski R.J., Salem R., Sato K.T.* Percutaneous cryoablation for the treatment of primary and metastatic lung tumors: identification of risk factors for recurrence and major complications. J Vasc Interv Radiol. 2016 Sep; 27(9): 1371-1379. Doi: 10.1016/j.jvir.2016.04.005. PMID: 27321886.

33. *Chung J.H., Lee S.H., Yi E., Lim J.Y., Jung J.S., Son H.S., Sun K.* Impact of resection margin length and tumor depth on the local recurrence after thoracoscopic pulmonary wedge resection of a single colorectal metastasis. J Thorac Dis. 2019 May; 11(5): 1879-1887. Doi: 10.21037/jtd.2019.05.12. PMID: 31285880.

34. *Li Y., Qin Y.* Peri-operative chemotherapy for resectable colorectal lung metastasis: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2020 Mar; 146(3): 545-553. doi: 10.1007/s00432-020-03142-9. PMID: 32036456.

35. *Davini F., Ricciardi S., Zirafa C.C., Romano G., Alì G., Fontanini G., Melfi F.M.A.* Lung metastasectomy after colorectal cancer: prognostic impact of resection margin on long term survival, a retrospective cohort study. Int J Colorectal Dis. 2020 Jan; 35(1): 9-18. Doi: 10.1007/s00384-019-03386-z. Epub 2019 Nov 4. Erratum in: Int J Colorectal Dis. 2020 Feb; 35(2): 371-372. Doi: 10.1007/s00384-019-03485-x. PMID: 31686201.

36. *Nakajima J., Iida T., Okumura S., Horio H., Asamura H., Ozeki Y., Ikeda N., Matsuguma H., Chida M., Otsuka H., Kawamura M.* Metastatic Lung Tumor Study Group of Japan. Recent improvement of survival prognosis after pulmonary metastasectomy and advanced chemotherapy for patients with colorectal cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2017 May 1; 51(5): 869-873. Doi: 10.1093/ejcts/ezw401. PMID: 28369355.

37. *Zhang C., Tan Y., Xu H.* Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of patients after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2019 Oct; 34(10): 1661-1671. Doi: 10.1007/s00384-019-03362-7. PMID: 31446479.

38. *Rapicetta C., Lococo F., Davini F., Carleo F., Kauppi J., Di Stefano T.S., Ricciardi S., di Martino M., Räsänen J., Paci M., Melfi F., Cardillo G.* Is adjuvant chemotherapy worthwhile after radical resection for single lung metastasis from colorectal cancer? A multicentric analysis evaluating the risk of recurrence. Front Oncol. 2019 Aug 20; 9: 763. Doi: 10.3389/fonc.2019.00763. PMID: 31482063; PMCID: PMC6710451.

39. *Hiraki T., Gobara H., Fujiwara H., Ishii H., Tomita K., Uka M., Makimoto S., Kanazawa S.* Lung cancer ablation: complications. Semin Intervent Radiol. 2013 Jun; 30(2): 169-75. Doi: 10.1055/s-0033-1342958. PMID: 24436533.

40. *Garnon J., Cazzato R.L., Caudrelier J., Nouri-Neuville M., Rao P., Boatta E., Ramamurthy N., Koch G., Gangi A.* Adjunctive thermoprotection during percutaneous thermal ablation procedures: review of current techniques. Cardiovasc Intervent Radiol. 2019 Mar; 42(3): 344-357. Doi: 10.1007/s00270-018-2089-7. PMID: 30310986.

© Т.В. Кобцова и др., 2024
УДК 616-006.6-073.756.8:004.9
ББК 55.6 + 53.641
DOI: 10.31917/2504401

ДВЕНАДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ)

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

Т.В. Кобцова, Е.М. Зыков, Е.Ю. Лысенко

TWELVE YEARS OF USING PET-CT EXPERIENCE IN PRACTICE (ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS)

Т.В. Кобцова
Врач-рентгенолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит А.
Е.М. Зыков
Заведующий отделением – врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»
Е.Ю. Лысенко
Врач-рентгенолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»

T.V. Kobtsova
Radiologist. Department of nuclear medicine. St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology) named after N.P. Napalkov, 197758, St. Petersburg, pos. Pesochniy, Leningradskaya ul., 68A, lit. A
E.M. Zykov
Chief of department nuclear medicine. St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology) named after N.P. Napalkov.
E.Yu. Lysenko
Radiologist. Department of nuclear medicine. St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (oncology) named after N.P. Napalkov.

Изложены результаты двенадцатилетнего опыта использования позитронной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в условиях крупного онкологического учреждения – ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им Н.П. Напалкова» (далее – Онкоцентр) для обнаружения опухолей, оценки эффективности проведенного лечения, дифференциальной диагностики, динамического контроля в рамках стабилизации опухолевого процесса. Отмечены возможности и преимущества ПЭТ/КТ с 18 F-фтордезоксиглюкозой у пациентов с наиболее часто встречающимися опухолями (рак молочной железы, рак легкого, лимфома, меланома, рак толстой кишки и др.). Также показана недостаточная информативность данного метода при некоторых других видах опухолей.

Ключевые слова: *онкологические заболевания, опухоли, ПЭТ/КТ, метаболическая активность, SUV.*

The results of twelve years of experience in using positron emission computed tomography combined with computed tomography (PET/CT) in the conditions of a large oncological institution for the detection of tumors, evaluation of the effectiveness of treatment, differential diagnosis, dynamic control within the framework of stabilization of the tumor process. To note the possibilities and advantages of PET/CT with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with the most common tumors such as breast cancer, lung cancer, lymphoma, melanoma, colon cancer etc. Also, to show the low informative value of this method in some other types of tumors.

Key words: *oncology disease, tumors, PET/CT, metabolic activity, SUV.*

Введение

Как в России, так и в мире в целом отмечается рост опухолевых заболеваний. В 2022 г. в мире было диагностировано в общей сложности 19 976 499 случаев выявленных онкологических заболеваний. По состоянию на 2022 г., по данным отечественных авторов, в России злокачественными новообразованиями страдали 428,4 человек на 100 тыс. населения. По данным же зарубежных авторов этот показатель еще выше – 635,6 больных на 100 тыс. населения. Увеличилось и число онкологических пациентов в возрасте от 20 до 60 лет. Также неуклонно растет показатель первично-множественных злокачественных новообразований: по России в целом это 68,165 заболевших на 100 тыс. населения, в Санкт-Петербурге и Ленинградской области – 34,86 на 100 тыс. населения [1]. Смертность в России от рака составляет 311,7 человек на 100 тыс населения (таким образом, наша страна занимает 37 место в мире).

Эффективность лечения злокачественных опухолей в значительной степени зависит от точной и своевременной диагностики. В поиске первичной опухоли важное диагностическое значение принадлежит позитронно-эмиссионной компьютерной томографии, которая в настоящее время находит самое широкое клиническое применение. К примеру, в клинической практике использование ПЭТ/КТ позволяет получить информацию о метаболизме глюкозы, синтезе и метаболизме нейромедиаторов, жирных аминокислот; перфузии, активности ферментов, уровне гипоксии, экпрессии генов и т.д.

В 1990 г. в Институте мозга человека РАН начал работать первый позитронно-эмиссионный томограф для диагностики головного мозга. В 1995 г. в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий (ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ им. академика А.М. Гранова) был установлен первый томограф для исследования всего тела. А в 2012 г. первым в Санкт-Петербурге онкологическим учреждением, где появилась возможность выполнения ПЭТ/КТ, стал Онкоцентр им. Н.П. Напалкова [2, 3].

Целью данной статьи является обобщение коллективного опыта работы ПЭТ/КТ в Онкоцентре, накопленного за 12 лет.

Изучение эффективности использования ПЭТ/КТ в клинической практике

Основы ПЭТ были заложены зарубежными учеными еще в середине 1970-х гг. Метод развивался и внедрялся в клиническую практику медленно и тяжело. Это было связано прежде всего с проблемами технического характера. Первые коммерческие томографы появились лишь к концу 1970-х гг [4]. Они имели небольшое число детекторов, информация собиралась медленно, из-за низкой разрешающей способности отсутствовала возможность отчетливой визуализации анатомических структур. Однако несмотря на свои многочисленные недостатки, метод сразу же привлек пристальное внимание широкого круга специалистов в области клинической медицины – онкологов, кардиологов, неврологов, хирургов, терапевтов и врачей других специальностей. Ведь первые же результаты исследований показали уникальные возможности ПЭТ/КТ в неинвазивном изучении физиологических и биохимических процессов, происходящих в здоровом и больном организме [5]. Первоначально считалось, что основной областью применения ПЭТ/КТ станет кардиология. Однако сегодня метод нашел наибольшее применение в онкологической клинике. По мере совершенствования техники и синтеза новых эффективных радиофармпрепаратов (РФП) с помощью ПЭТ/КТ удалось получить новые, очень важные данные об изменениях клеточного метаболизма при трансформации здоровой клетки в онкологическую, а также об особенностях биологии и биохимии опухолевого поражения при различных видах рака и реакции опухолевых клеток на терапевтические воздействия. ПЭТ/КТ позволяет в рамках одного исследования всего тела обнаружить первичную злокачественную опухоль и метастазы любой локализации, получить исчерпывающую информацию о распространенности, стадии, особенностях метаболизма, оксигенации, пролиферативной активности и степени злокачественности опухолевого поражения при ряде опухолевых заболеваний. При динамическом контроле с помощью ПЭТ/КТ можно быстро установить чувствительность новообразования к лучевой или лекарственной терапии (то есть понять, каков ответ опухоли на проводимое лечение) и своевременно осуществить необходимую коррекцию. Это дает возможность существенно повысить эффективность лечения злокачественных опухолей и резко снизить число осложнений. Полученные данные позволяют во многих случаях осуществить рестадирование онкологического процесса и изменить тактику лечения. Специальные исследования, проведенные в США, Японии, странах Западной Европы и Австралии, показали, что широкое внедрение ПЭТ в клиническую практику, помимо революционизирующего влияния на диагностический процесс, имеет и важную экономическую составляющую [6].

В частности, отмечено, что в указанных странах вложение 1$ США в развитие национальной ядерной медицины позволяет сэкономить от 1,5 до 2,5$ других расходов на здравоохранение. Это объясняется тем, что благодаря повышению эффективности диагностики, выявлению широкого круга заболеваний на более ранних стадиях их развития и своевременному назначению адекватного лечения удается существенно сократить расходы на лекарства, уменьшить продолжительность стационарного и амбулаторного лечения, улучшить прогноз, уменьшить инвалидизацию и сократить смертность при многих онкологических,

сердечно-сосудистых и других заболеваниях. Все перечисленные достоинства ПЭТ, подтвержденные обширным клиническим опытом, накопленным в ведущих ПЭТ-центрах мира, и обусловили бурное развитие ПЭТ в последние годы [7–12]. Достаточно сказать, что если в 2001 г. во всем мире функционировало 140 позитронных эмиссионных томографов, на которых было выполнено 255 тыс. исследований, то в 2004 г. число ПЭТ-установок достигло почти 1500, а исследований – 2,5 млн.

В настоящее время в России в городах с населением более 0,5 млн человек размещено порядка 60 ПЭТ-центров, причем около 10 из них работают на привозных препаратах, т.к. не располагают собственным ускорителем и радиохимической лабораторией синтеза РФП. Это так называемые сателлитные ПЭТ-центры. Следует отметить, что примерно 30 ПЭТ-центров размещены в Московском и Санкт-Петербургском регионах, население которых составляет около 30 млн чел. (включая Московскую и Ленинградскую области). Таким образом, менее 20% населения страны оснащены 1 ПЭТ-центром на 1 млн населения, а в остальных регионах (около 129 млн чел) – всего 1 ПЭТ-центр на 4 млн населения. Сегодня ПЭТ во многом определяет научный и практический уровень развития клинической медицины. Поэтому планируется открытие целого ряда ПЭТ-центров в различных регионах России.

Развитие ПЭТ напрямую связано с синтезом РФП, меченных ультракороткоживущими позитрон-излучающими радионуклидами. На протяжении многих лет основным препаратом клинического применения является фтордезоксиглюкоза, меченная 18F [13]. Многие ПЭТ-центры Европы, Америки и России работают исключительно с этим препаратом. Особенно широкое применение он нашел в онкологической практике. Это объясняется тем, что глюкоза является основным источником энергии для синтеза аминокислот, липидов, нуклеиновых кислот. Поэтому интенсивность фиксации ее в новообразовании отражает пролиферативную активность опухолевых клеток. При этом метаболизм 18F-ФДГ легко оценить количественно, используя ряд показателей, в частности, стандартизированный уровень захвата – Standardized Uptake Value (SUV). Наконец, захват 18F-ФДГ косвенно отражает количество жизнеспособных клеток [14]. Уменьшение его в процессе лечения свидетельствует о метаболическом ответе опухоли на проводимую терапию, что обусловлено гибелью опухолевых клеток. Перечисленные уникальные свойства 18F-ФДГ и обусловили ее популярность.

Однако следует признать, что при выраженной туморотропности этот препарат не обладает высокой специфичностью. В частности, он активно накапливается не только в раковых клетках, но и в очагах воспаления. Для преодоления этого недостатка в последние годы прибегают к двухфазному сканированию. Установлено, что для большинства злокачественных опухолей характерно увеличение SUV при отсроченном сканировании. В воспалительных же очагах этот показатель не меняется или несколько снижается. Вместе с тем проблема создания высокоспецифичных РФП для различных новообразований остается весьма актуальной. Синтез новых, а также широкое использование уже имеющихся РФП для изучения метаболизма аминокислот, жирных кислот, ДНК, дофамина, маркеров гипоксии, апоптоза, ангиогенеза, пролиферации, атеросклеротических бляшек и др., несомненно, существенно расширит клинические возможности ПЭТ. Важное значение приобретает также создание и внедрение в практику препаратов на основе моноклональных систем и полипептидов, генераторных РФП (рубидий 82, галлий 68, индий 110, медь 62 и др.). При этом широкое применение генераторных РФП позволит использовать ПЭТ в медицинских учреждениях даже в тех случаях, когда размещение циклотронного комплекса в непосредственной близости не представляется возможным. Это существенно упростит организацию исследований и сделает их более доступными. С 2000-х гг. начато использование детектора с 4-миллиметровым кристаллическим элементом из оксиортосиликата лютеция (LSO). Такая технология позволяет сократить время сканирования, улучшить разрешающие способности и снизить дозу вводимого РФП, а также дозы облучения, повышая производительность прибора и внося свою лепту в экономическое развитие страны.

Опыт применения ПЭТ/КТ в Онкоцентре им. Н.П. Напалкова

В нашем Онкоцентре, начиная с 2012 г. и по настоящее время процедура ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ была выполнена 14 977 пациентам. Исследования проводили в Отделении радионуклидной терапии и диагностики на позитронном эмиссионном томографе Siemens Biograph 6 по стандартному протоколу в статическом или динамическом режиме. В качестве РФП использовалась 2-дезокси-2-[фтор-18]-фторо-D-глюкоза (18 F-ФДГ) – аналог глюкозы, в котором гидроксильная группа замещена фтором 18. Период полураспада фтора 18 равен 110 минутам, что значительно больше, нежели у других изотопов, использующихся при ПЭТ/КТ. Для количественного анализа изображений вычисляли стандартизированный показатель захвата 18 F-ФДГ – SUV как отношение концентрации радиоактивности РФП в зоне интереса (Бк/г) к введенной активности РФП (Бк), поделенной на массу тела (г).

Рак молочной железы (РМЖ)

В Онкоцентре на выбранном клиническом материале было проведено изучение диагностических возможностей ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в диагностике РМЖ по критериям чувствительности, специфичности и диагностической точности. Нами были проанали-

зированы комплексные клинико-лучевые данные 109 пациенток с объемными образованиями молочных желез. Им выполнялись маммография, УЗИ, МСКТ, МРТ и ПЭТ/КТ. Во всех случаях диагноз был верифицирован гистологически. У 89 пациенток с РМЖ также было выполнено иммуногистохимическое исследование биоптатов и послеоперационного материала с целью изучения рецепторного статуса опухоли (рецепторы эстрогена, прогестерона и HER2/neu-рецепторы). Злокачественные опухоли молочных желез были диагностированы у 98 больных (89,9%), доброкачественные (диффузные формы фиброаденоматоза, фиброаденомы) – у 11 (16,5%). Основную группу составили пациентки с инфильтративно-протоковым РМЖ.

Проведенное ПЭТ/КТ-исследование с 18F-ФДГ показало, что для злокачественных опухолей характерны очаговый гиперметаболизм глюкозы, четкие ровные контуры опухолевого очага, однородное распределение РФП, для доброкачественных опухолей – гипо- или изометаболизм глюкозы, нечеткие неровные контуры очага и диффузное или очагово-неоднородное распределение РФП. В неопухолевых образованиях молочной железы воспалительного характера (абсцессы) очаги гиперфиксации РФП, как правило, имели четкие ровные контуры и однородное распределение РФП. По своим сцинтиграфическим признакам очаги гиперфиксации РФП, выявленные при воспалении, достоверно не отличались от очагов, обнаруженных при злокачественных новообразованиях.

Обнаружена прямая корреляционная зависимость между размером опухоли и ее метаболической активностью, выражаемой в значениях SUV: чем больше сцинтиграфические размеры опухоли, тем выше уровень метаболизма глюкозы в опухоли (SUVmax), т.е. уровень захвата РФП в злокачественном новообразовании при РМЖ отражает стадию заболевания.

Также было проведено сравнительное изучение диагностических возможностей ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и традиционных методов лучевой визуализации (УЗИ, мамография, МСКТ, динамическая контрастная МРТ без контрастного усиления) при выявлении РМЖ. Установлены неоспоримые преимущества ПЭТ/КТ перед другими методами лучевой диагностики. Экспериментально подтверждена оптимизированная методика проведения двухфазного ПЭТ-сканирования для дифференциальной диагностики РМЖ и доброкачественных образований молочной железы со следующими временными интервалами выполнения исследования: не ранее чем через 60 мин и через 160 мин после введения РФП, что позволило повысить специфичность метода до 96,4%. Выполнено сопоставление данных ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и МРТ без контрастного усиления с результатами морфологического исследования в оценке ответа первичного опухолевого очага на проведенное неоадъювантное лечение у больных РМЖ. Было установлено, что высокий показатель SUV (≥7,02) в первичном опухолевом очаге РМЖ коррелирует с отсутствием рецепторов к эстрогенам и прогестерону. В тканях опухоли при РМЖ при условии присутствия рецепторов как к эстрогену, так и к прогестерону обнаружен относительно низкий уровень SUV (3,85). Таким образом, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ может использоваться как предиктор иммуногистохимических характеристик опухоли. Следовательно, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является высокоинформативным методом лучевой визуализации в диагностике и оценке распространенности опухолевого процесса.

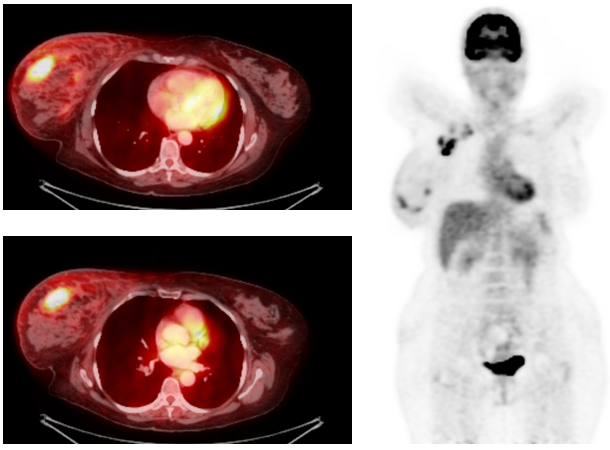


Рис. 1. *Протоковый рак правой молочной железы. SUVmax=5,6, метастазы в над- и подключичных лимфоузлах. Максимальный SUV=4,2*

Рак легкого

Проведен анализ данных ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у 330 больных с различными заболеваниями легких. Распределение больных в зависимости от морфологического диагноза представлено в табл. 1.

Таблица 1.

Распределение больных в зависимости от диагноза (n=330)

Диагноз	Число пациентов
Рак легкого	170
Доброкачественные опухоли	69
Воспалительные заболевания	54

Для дифференциальной диагностики опухолевых и воспалительных заболеваний легких при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ была оценена информативность метода относительно общепринятого порогового критерия SUV≥2,5: чувствительность составила 91,8%, диагностическая точность – 79,3%, положительное прогностическое значение – 81,9%, отрицательное – 74,3%, а вот специфичность не превысила 52,7%, (p<0,001).

Также оценены показатели специфичности ПЭТ в диапазоне значений SUV от 1,94 до 4,3. В данных

Таблица 2.

Эффективность ПЭТ с 18F-ФДГ в диагностике рака легкого при использовании пороговых значений SUV, рассчитанных в зависимости от размеров очагов

Размер очага, см	Пороговое значение SUV	Чувствительность, %	Специфичность, %	ДТ*, %	ППЗ**, %	ОПЗ***, %
≤2	≥2,9	77,6	74,4	76,2	80,4	71,1
2,1-3,5	≥4,3	75,5	88,6	79,2	94,3	59,1
3,6-5	≥5,25	74,6	85,7	76,5	96,4	40,0
≥5,1	≥8,5	72,7	89,2	78,6	92,3	64,7

*ДТ – диагостическая точность, **ППЗ – положительное прогностическое значение, ***ОПЗ – отрицательное прогностическое значение.

пределах уровня SUV нужно дифференцировать больных с гранулематозом Вегенера, туберкулезом, а также альвеолитами. А у пациентов с пневмосклерозом величины метаболической активности в очаге не превышали общепринятого значения SUV≥2,5. Таким образом, применение данного уровня выборки эффективно лишь в тех случаях, когда необходимо разграничить рак легкого и пневмосклероз. Для повышения эффективности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике заболеваний легких пороговые значения SUV рассчитываются в зависимости от размера очагов.

Приведены показатели диагностической эффективности ПЭТ с 18F-ФДГ в выявлении рака легкого при использовании пороговых значений SUV, рассчитанных в зависимости от сцинтиграфических размеров очагов. Из табл. 2 видно, что к снижению чувствительности ПЭТ с 91,8% (при общепринятом SUV≥2,5) до 72,7% (при SUV≥8,5) привело распределение данных в зависимости от размера патологических очагов. В это же время повышение минимального значения порогового уровня SUV с 2,5 до 2,9 и выше обеспечило значимое увеличение показателя специфичности: с 52,2% (при общепринятом SUV≥2,5) до 89,2% (при SUV≥8,5).

Другим способом повышения дифференциально-диагностических возможностей метода является использование значений SUV в качестве категориальной предикторной переменной. При проведении статистического анализа есть прямая статистическая взаимосвязь между уровнями SUV и частотой выявления онкологической патологии (r=0,82, p<0,001). На основании этих данных нами были установлены пороговые уровни SUV, при которых частота диагностики рака легкого была максимальной. По сравнению с группой интервала с незлокачественными процессами проводился анализ рисков выявления онкологической патологии в сформированных группах, в которую вошли больные со значениями SUV ≤1,9 (табл. 3).

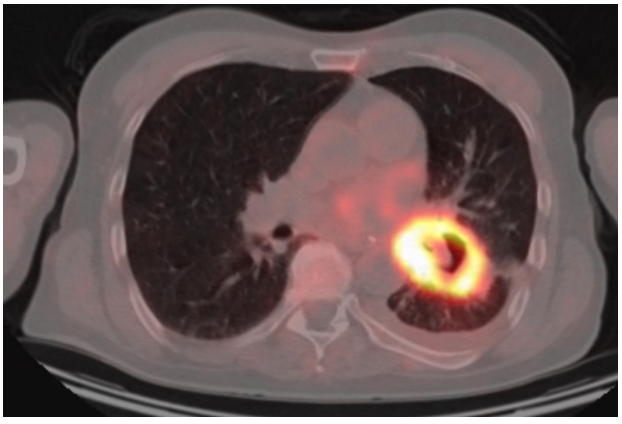


Рис. 2. *Полостная форма плоскоклеточного рака легкого. SUV=7, необходимо было дифференцировать с туберкулезом*

Частота выявления рака легкого при общепринятых пороговых значениях SUV от 2,0 до 2,5, по нашим данным, возрастает в 5 раз по сравнению с группой благоприятного интервала. При пороговом значении SUV>7,0 риск диагностирования злокачественного новообразования увеличивается почти в 142 раза.

Обобщая полученные данные при ПЭТ с 18F-ФДГ, можно сказать, что дифференциальная диагностика

Таблица 3.

Пороговые значения SUV и отношение рисков обнаружения рака легкого по сравнению с группой благоприятного интервала

Интервал пороговых значений SUV	Отношение рисков обнаружения рака легкого по сравнению с группой благоприятного интервала
<1,9	–
2,0–2,5	5,84
2,6–4,3	8,97
4,4–6,2	24,5
>7,0	141,3

рака легкого и большинства воспалительных заболеваний крайне затруднена, если показатели SUV находятся в интервале от 1,94 до 4,3. Применение порогового значения SUV≥2,5 эффективно лишь в случаях разграничения рака легкого и пневмосклероза. Однако оценка значений SUV при ПЭТ с 18F-ФДГ в зависимости от размера выявленных очагов является одним из способов преодоления дифференциально-диагностических трудностей в разграничении рака легкого и иных воспалительных заболеваний. Использование рассчитанных прогностических значений SUV в повседневной практике позволяет в ряде случаев отказаться от динамического рентгенологического наблюдения за больными, сопряженного с потерей времени и лучевой нагрузкой, а также может служить дополнительным аргументом к проведению инвазивной диагностики.

Злокачественные лимфомы

У больных со злокачественными лимфомами ПЭТ с 18F-ФДГ была выполнена 252 раз. У 141 больного был установлен диагноз лимфомы Ходжкина (ЛХ), у 111 – неходжкинской лимфомы (НХЛ). При этом группа больных НХЛ состояла из пациентов с агрессивным и индолентным типом заболевания, что составило 71 и 40 человек соответственно.

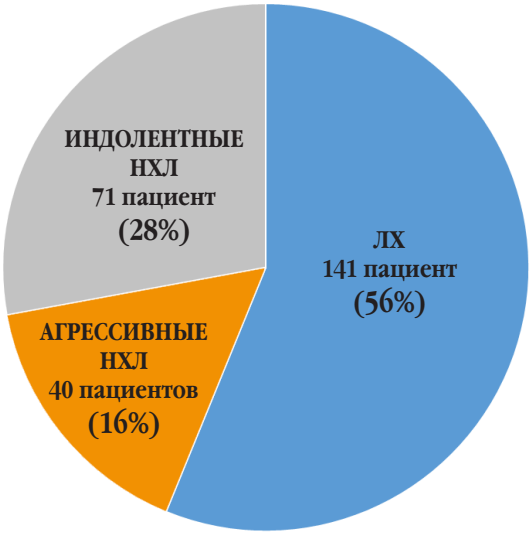


Схема 1



Рис. 3. *Лимфома Ходжкина с поражением лимфоузлов выше и ниже диафрагмы и левой подвздошной кости*

Очаговая патологическая гиперфиксация РФП, определяемая в областях, не связанных с физиологическими накоплением РФП, свидетельствовала о наличии злокачественного процесса у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. У основной части больных ЛХ и НХЛ при ПЭТ исследовании выявлялись множественные очаги патологической гиперфиксации РФП. Некоторые из них сливались между собой с образованием конгломератов повышенного накопления РФП. При этом помимо лимфатической системы (лимфатические узлы, селезенка и тимус) очаговое повышенное накопление РФП отмечалось также и в экстралимфатических органах (легких, печени, костной системе). Отмечается также, что в паренхиме селезенки, помимо очагов патологической гиперфиксации РФП, наблюдалось его диффузно-повышенное накопление. Данный тип накопления РФП расценивался как патологический в том случае, если его уровень превышал уровень накопления РФП в паренхиме печени.

Сканирование всего тела при ПЭТ-исследовании позволяет одномоментно оценить как лимфатические, так и экстралимфатические структуры. Это является несомненным преимуществом метода в диагностике и стадировании больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Результаты ПЭТ с 18F-ФДГ у обследованной группы больных показали наличие 774 очагов патологической гиперфиксации РФП, локализующихся в различных анатомических областях выше и ниже уровня диафрагмы. При этом 547 очагов (более 70%) совпадали с образованиями, выявленными при рентгеновской КТ. В остальных случаях (n=227) результаты ПЭТ не совпадали с данными рентгеновской КТ. При динамическом наблюдении заданной категории больных и повторном их обследовании после полученной терапии было обнаружено, что большая часть патологических очагов или исчезла совсем, или в них значительно снизился уровень метаболической активности. Следовательно, анализ данных базисного и повторного ПЭТ-исследования позволяет сделать выводы о положительных результатах исследования.

Таким образом, установлена высокая информативность ПЭТ с 18F-ФДГ в диагностике и стадировании больных со злокачественными лимфомами – чувствительность 94,9%, специфичность 92,1% и точность 94,1%. Уровень накопления 18F-ФДГ (SUVmax) в вышеуказанных патологических очагах обследованных больных колебался от 1,1 до 22,8. Максимальные значения SUV в опухолевых очагах больных ЛХ находились в пределах от 1,7 до 25,6, а его среднее значение составило 9,56±3,2. Также высокая метаболическая активность очагов патологической гиперфиксации

РФП отмечалась у больных с агрессивными типами НХЛ. Ее значения колебались в диапазоне от 1,9 до 22,9 и в среднем составили 10,97±1,0. В группе больных с индолентными типами НХЛ среднее значение SUVmax было значительно ниже по сравнению с показателями больных ЛХ и агрессивными НХЛ и составило 5,7±0,9 (p=0,003).

Таким образом, анализ результатов исследования показал, что высокий уровень накопления РФП со значением SUVmax>10,6 соответствовал только агрессивным типам НХЛ и ЛХ. С увеличением интенсивности накопления РФП увеличивается вероятность наличия агрессивной лимфомы или трансформации индолентной НХЛ в агрессивный тип. Результаты исследования свидетельствуют о высокой диагностической точности ПЭТ с 18F-ФДГ в диагностике и стадировании больных со злокачественными лимфомами. Уровень метаболической активности опухолевых очагов вполне позволяет дифференцировать агрессивные и индолентные типы злокачественных лимфом.

Почечно-клеточный рак

Существуют виды опухолей, при которых результаты данных ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ противоречивы. К таким опухолям относится почечно-клеточный рак (ПКР) и его самый распространенный гистологический подтип – светлоклеточный почечно-клеточный рак (сПКР). В отличие от большинства других злокачественных новообразований, применение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ при первичном стадировании сПКР, по мнению ряда авторов, ограничено из-за физиологического выведения РФП мочевыделительной системой. При этом снижается контрастность между неопластическими очагами и нормальной тканью почек. Однако при рестадировании и выявлении сПКР результаты отдельных исследований указывают на возможность применения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для оценки общей выживаемости и терапевтического ответа на лечение [15, 16–21].

На данный момент для определения прогноза пациентов с ПКР используется комбинация клинических и лабораторных данных, а использование ПЭТ/КТ может сыграть роль в оценке распространенности опухоли и оценке ответа на системную терапию.

Разные авторы приводят различные показатели чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ при проведении исследования у пациентов с ПКР: чувствительность, по их мнению, составляет 47–81%, специфичность – 67–85% [22–24]. В нашей практике пациенты с ПКР попадали на ПЭТ/КТ с уже верифицированным процессом после проведенного лечения – чтобы исключить рецидив и оценить диссеминацию опухоли.

Результаты различных исследований подтверждают высокую чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для оценки эффективности и планирования терапии ПКР, а также возможность использования результатов исследования в качестве прогностического фактора выживаемости и для оценки вероятности метастазирования при ПКР [25].

Заключение

В качестве вывода необходимо отметить, что ПЭТ является высокотехнологичным методом исследования. Для его успешного применения необходимо содружество широкого круга специалистов: врачей – специалистов по лучевой диагностике, – радиохимиков, радиационных физиков, программистов, математиков, инженеров и техников по эксплуатации оборудования. Очевидно, что успешное применение метода без соответствующих специалистов невозможно. Таким образом, перспективы дальнейшего развития ПЭТ неразрывно связаны с совершенствованием техники и технологии исследований, синтезом и внедрением в практику специфических других высокоинформативных РФП, искусственного интеллекта, а также с подготовкой широкого круга высококвалифицированных специалистов.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с.

2. *Шимчук Г.Г., Брускин А.Б., Шимчук Гр.Г.* Возможности и перспективы создания ПЭТ-центров в России на основе генераторных радионуклидов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2022. – Т. 67, № 6. – С. 62–66.

3. *Гранов А.М., Тютин Л.А., Костеников Н.А., Рыжкова Д.В., Тлостанова М.С., Балабанова А.А., Станжевский А.А., Панфиленко А.А.* Применение позитронной эмиссионной томографии в онкологической клинике // Сибрский онкологический журнал. – 2009. – Приложение № 2. – С. 54–55.

4. Позитронная эмиссионная томография: Руководство для врачей / Под ред. Гранова А.М., Тютина Л.А. – СПб.: Фолиант, 2008.

5. *Vallabhajosula S.* Molecular Imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. – New York: Springer, 2009.

6. *Ell P.J.* The contribution of PET/CT to improved patient management // Br. J. Radiol. – 2006. – Vol. 79. – P. 32–36.

7. *Erlandsson K., Buvat I., Pretorius P.H., et al.* A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. Phys. Med. Biol. 2012. – Vol. 57, № 21. – P. R119–159.

8. *Greene L.R., George R.F.* Radiologist views of positron emission mammography // Radiol. Technol. – 2012. – Vol. 84, № 1. – P. 18–30.

9. *Mac Manus M.P., Hicks R.J.* The role of positron emission tomography/computed tomography in radiation therapy planning for patients with lung cancer // Semin. Nucl. Med. - 2012. – Vol. 42, № 5. – P. 308–319.

10. *Krause B.J., Schwarzenbock S., Souvatzoglou M.* FDG PET and PET/CT. Recent. Results // Cancer Res. – 2013. – Vol. 187. – P. 351–369.

11. *Gambhir S.S., Czernin J., Schwimmer J., et al.* A tabulated summary of the FDG PET literature // J. Nucl. Med. - 2001. – Vol. 42 (Suppl. 5). – P. 1–93.

12. Global cancer data by country. – [Electronic source]. – URL: https://www.wcrf.org/cancer-trends/global-cancer-data-by-country. Accessed at: 08.11.24.

13. *David W., Townsend 1., Jonathan P. J., Carney, Jeffrey T Yap, Nathan C. Hall.* PET/CT scan today and tomorrow // Nucl Med. – 2004 Jan. – Vol. 45 Suppl 1. – P. 4S–14S.

14. *Lee M.I., Jung Y.J., Kim D.I., Lee S., Jung C.S., Kang S.K., Pak K., Kim S.J., Kim H.Y.* Prognostic value of SUVmax in breast cancer and comparative analyses of molecular subtypes: A systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). – 2021 Aug 6. – Vol. 100, № 31. – P. e26745.

15. *Fletcher J.W., Djulbegovic B., Soares H. et al.* Recommendations on the use of 18FFDG PET in oncology. J Nucl Med 2008;49:480–508.

16. *Ozülker T., Ozülker F., Ozbek E., Ozpaçaci T.* A prospective diagnostic accuracy study of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of indeterminate renal masses. Nucl Med Commun 2011;32(4):265–72.

17. *Karivedu V., Jain A.L., Eluvathingal T.J., Sidana A.* Role of positron emission tomography imaging in metabolically active renal cell carcinoma. Curr Urol Rep 2019;20(10):56. DOI: 10.1007/s11934- 019-0932-2.

18. *Tabei T., Nakaigawa N., Kaneta T. et al.* Early assessment with 18F-2-fluoro-2- deoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography to predict shortterm outcome in clear cell renal carcinoma treated with nivolumab. BMC Cancer 2019;19(1):298. DOI: 10.1186/s12885- 019-5510-y.

19. *Nakaigawa N., Kondo K., Kaneta T. et al.* FDG PET/CT after first molecular targeted therapy predicts survival of patients with renal cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2018;81(4):739–44. DOI: 10.1007/s00280-018-3542-7.

20. *Kayani I., Avril N., Bomanji J. et al.* Sequential FDG-PET/CT as a biomarker of response to sunitinib in metastatic clear cell renal cancer. Clin Cancer Res 2011;17(18):6021–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3309.

21. *Elahmadawy M.A., Elazab M.S.S., Ahmed S., Salama M.* Diagnostic value of F-18 FDG PET/CT for local and distant disease relapse surveillance in surgically treated RCC patients: can it aid in establishing consensus follow up strategy? Nucl Med Rev Cent East Eur 2018;21(2):85–91. DOI: 10.5603/NMR.2018.0024.

22. *Chen J.L., Appelbaum D.E., Kocherginsky M. et al.* FDG-PET as a predictive biomarker for therapy with everolimus in metastatic renal cell cancer. Cancer Med 2013;2(4):545–52. DOI: 10.1002/cam4.102.

23. *Takahashi M., Kume H., Koyama K. et al.* Preoperative evaluation of renal cell carcinoma by using 18F-FDG PET/CT. Clin Nucl Med 2015;40(12):936–40. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000875.

24. *Nakajima R., Nozaki S., Kondo T. et al.* Evaluation of renal cell carcinoma histological subtype and fuhrman grade using 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. Eur Radiol 2017;27(11):4866–73. DOI: 10.1007/s00330-017-4875-z.

25. *Ильяков В.С., Пронин А.И., Михайлов А.И. и др.* Возможности позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-ФДГ в диагностике почечно-клеточного рака. Онкоурология. – 2020. – Т. 16, №4. – С. 160–169.

References

1. [Edd. by Kaprin A.D, Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2022, Moscow 2023 (In Russ)].

2. [*Shimchuk G.G., Bruskin A.B., Shimchuk Gr.G.* Opportunities and Prospects for Russia to Create PET Centers Based on Generator Radionuclides. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022; 67(6): 62-66. (In Russ)]. Doi:10.33266/1024-6177-2022-67-6-62-66/

3. [*Granov A.M., Tyutin L.A., Tlostanova M.S., et al.* The application of positron emission tomography at onclolgy clinick. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2009; Suppl. № 2: 563-573 (In Russ)].

4. [Eds Granov A.M., Tyutin L.A. Positron emission tomography: a guide for physicians; SPb.: Foliant, 2008 (In Russ)].

5. *Vallabhajosula S.* Molecular Imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. New York: Springer. 2009. Doi:10.1007/978-3-540-76735-0.

6. *Ell P.J.* The contribution of PET/CT to improved patient management. Br. J. Radiol. 2006; 79: 32–36. Doi:10.1259/bjr/18454286.

7. *Erlandsson K., Buvat I., Pretorius P.H., et al.* A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. Phys. Med. Biol. 2012; 57 (21): R119–159. Doi:10.1088/0031-9155/57/21/R119.

8. *Greene L.R., George R.F.* Radiologist views of positron emission mammography. Radiol. Technol. 2012; 84(1): 18–30.

9. *Mac Manus M.P., Hicks R.J.* The role of positron emission tomography/computed tomography in radiation therapy planning for patients with lung cancer. Semin. Nucl. Med.2012; 42 (5): 308–319. Doi: 10.1053/j.semnuclmed.2012.04.003.

10. *Krause B.J., Schwarzenbock S., Souvatzoglou M.* FDG PET and PET/CT. Recent. Results. Cancer Res. 2013; 187:351–369. Doi: 10.1007/978-3-642-10853-2_12.

11. *Gambhir S.S., Czernin J., Schwimmer J., et al.* A tabulated summary of the FDG PET literature. J. Nucl. Med. 2001; 42 (Suppl. 5): 1-93.

12. Global cancer data by country. Available at: https://www.wcrf.org/cancer-trends/global-cancer-data-by-country. Accessed at: 08.11.24.

13. *David W. Townsend 1, Jonathan P.J. Carney, Jeffrey T. Yap, Nathan C. Hall.* PET/CT scan today and tomorrow. Nucl Med. 2004 Jan: 45 Suppl 1: 4S-14S.

14. *Lee M.I., Jung Y.J., Kim D.I., Lee S., Jung C.S., Kang S.K., Pak K., Kim S.J., Kim H.Y.* Prognostic value of SUVmax in breast cancer and comparative analyses of molecular subtypes: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Aug 6; 100(31): e26745. Doi: 10.1097/MD.0000000000026745.

15. *Fletcher J.W., Djulbegovic B., Soares H. et al.* Recommendations on the use of 18FFDG PET in oncology. J Nucl Med 2008;49:480–508.

16. *Ozülker T., Ozülker F., Ozbek E., Ozpaçaci T.* A prospective diagnostic accuracy study of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of indeterminate renal masses. Nucl Med Commun 2011;32(4):265–72.

17. *Karivedu V., Jain A.L., Eluvathingal T.J., Sidana A.* Role of positron emission tomography imaging in metabolically active renal cell carcinoma. Curr Urol Rep 2019;20(10):56. DOI: 10.1007/s11934- 019-0932-2.

18. *Tabei T., Nakaigawa N., Kaneta T. et al.* Early assessment with 18F-2-fluoro-2- deoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography to predict shortterm outcome in clear cell renal carcinoma treated with nivolumab. BMC Cancer 2019;19(1):298. DOI: 10.1186/s12885- 019-5510-y.

19. *Nakaigawa N., Kondo K., Kaneta T. et al.* FDG PET/CT after first molecular targeted therapy predicts survival of patients with renal cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2018;81(4):739–44. DOI: 10.1007/s00280-018-3542-7.

20. *Kayani I., Avril N., Bomanji J. et al.* Sequential FDG-PET/CT as a biomarker of response to sunitinib in metastatic clear cell renal cancer. Clin Cancer Res 2011;17(18):6021–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3309.

21. *Elahmadawy M.A., Elazab M.S.S., Ahmed S., Salama M.* Diagnostic value of F-18 FDG PET/CT for local and distant disease relapse surveillance in surgically treated RCC patients: can it aid in establishing consensus follow up strategy? Nucl Med Rev Cent East Eur 2018;21(2):85–91. DOI: 10.5603/NMR.2018.0024.

22. *Chen J.L., Appelbaum D.E., Kocherginsky M. et al.* FDG-PET as a predictive biomarker for therapy with everolimus in metastatic renal cell cancer. Cancer Med 2013;2(4):545–52. DOI: 10.1002/cam4.102.

23. *Takahashi M., Kume H., Koyama K. et al.* Preoperative evaluation of renal cell carcinoma by using 18F-FDG PET/CT. Clin Nucl Med 2015;40(12):936–40. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000875.

24. *Nakajima R., Nozaki S., Kondo T. et al.* Evaluation of renal cell carcinoma histological subtype and fuhrman grade using 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. Eur Radiol 2017;27(11):4866–73. DOI: 10.1007/s00330-017-4875-z.

25. *Ильяков В.С., Пронин А.И., Михайлов А.И. и др.* Возможности позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-ФДГ в диагностике почечно-клеточного рака. Онкоурология 2020;16(4):160–9.

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® Volume 25, №4, 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

UNRESOLVED ISSUES AND PERSPECTIVES OF ANTICANCER DRUG THERAPY
S.A. Tjulandin, O.A. Kuznetsova.....303

THE FIRST EXPERIENCE OF USING PULSE-MODE RADIATION DURING UNTRALUMINAL PHOTODYNAMIC THERAPY OF GASTRO-INTESTINAL TRACT AND RESPIRATORY SYSTEM TUMORS
A.E. Akkalaeva, A.A. Avanesyan, V.B. Miloserdov, A.A. Bogdanov, V.M. Moiseyenko.....322

ANTITUMOR EFFECT IN VIVO AND THE IMPACT OF ALKALIZATION USING SODIUM BICARBONATE ON VIABILITY AND METABOLISM OF CT26 TUMOR CELLS
A.A. Bogdanov, An.A. Bogdanov, L.S. Lyapunova, V.S. Burdakov, N.A. Verlov, V.M. Moiseyenko.....327

RISK FACTORS FOR INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER PANCREATICODUODENECTOMY
A.Yu. Navmatulya, A.I. Kuznetsov, V.K. Zhuravko, F.R. Almukhametova, A.E. Tsaregorodtsev, A.S. Lisitcyn, V.V. Egorenkov, V.M. Moiseenko.....336

LEPTOMENINGEAL METASTASES IN A REAL-LIFE SETTING OF AN ONCOLOGY CENTER – CLINICAL PRESENTATION AND NEUROIMAGING FEATURES
K.A. Rumiantseva, A.V. Semenov, M.E. Eroshenko, L.V. Shtan, V.A. Chubenko, V.M. Moiseenko, Ia.B. Skiba, A.Yu. Polushin.....344

RESULTS OF VARIOUS VARIANTS OF COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER IN THE ST. PETERSBURG CLINICAL AND PRACTICAL CENTER OF SPECIALIZED TYPES OF MEDICAL CARE (ONCOLOGICAL), NAMED AFTER N.P. NAPALKOV
S.Y. Maksimov, A.S. Khadgimba, M.P. Smirnova, E.A. Vyshinskaia.....356

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 02.12.2024
Circulation is 1000 copies.
Volume is 13,5 printer's sheets.
Distributed by subscription.

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® Volume 25, №4, 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

RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH INOPERABLE NSCLC DURING THERAPY WITH CHECKPOINT INHIBITORS
A.V. Kirillov, I.R. Agranov, M.A. Krasavina, E.V. Artemieva, A.S. Zhabina, S.A. Belukhin, M.L. Makarkina, E.O. Elsakova, A.P. Oganesian, V.A. Heinstein, K.K. Lebedev, Ya.V. Belysheva, C.A. Guseinova, T.M. Sharabura, V.A. Chubenko, A.V. Myslik, N.V. Levchenko, A.A. Bogdanov, N.M. Volkov, V.V. Egorenkov, F.V. Moiseenko, V.M. Moiseyenko **362**

ROLE OF RADIOTHERAPY IN TREATMENT OF NON-OPERABLE EGFR-MUTATED NSCLC
M.A. Krasavina, A.V. Kirillov, I.R. Agranov, A.G. Ievleva, E.V. Artemieva, A.S. Zhabina, S.A. Belukhin, M.L. Makarkina, E.O. Elsakova, A.P. Oganesyan, V.A. Kheinstein, V.Yu. Khalturin, Ya.V. Belysheva, C.A. Guseinova, T.M. Sharabura, V.A. Chubenko, A.V. Myslik, N.V. Levchenko, A.A. Bogdanov, N.M. Volkov, V.V. Egorenkov, F.V. Moiseenko, V.M. Moiseenko **372**

SALVAGE SURGERY FOR STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER FINAL SYSTEMIC CHEMOTHERAPY
I.V. Mosin, I.V. Komarov, A.G. Pavlov, S.M. Nuraliev, O.Z. Bratov, A.A. Borovkov **381**

EXPERIENCE OF PERCUTANEOUS FDCT-ASSISTED CRYOABLATION IN THE TREATMENT OF METASTATIC LUNG LESION
E.G. Shachinov, N.A. Petrov, O.V. Fedun **390**

TWELVE YEARS OF USING PET-CT EXPERIENCE IN PRACTICE (ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS)
T.V. Kobtsova, E.M. Zykov, E.Yu. Lysenko **401**

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 02.12.2024
Circulation is 1000 copies.
Volume is 13,5 printer's sheets.
Distributed by subscription.