



# Практическая ОНКОЛОГИЯ

Ежеквартальный тематический журнал

## ВАЖНЕЙШИЕ СОБЫТИЯ В ОНКОЛОГИИ В 2022 ГОДУ



**Т. 24, №1, 2023**



® ТОМ 24, №1, 2023

**Редакционная коллегия журнала:**

*Главный редактор* –  
В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН  
(Санкт-Петербург)  
*Зам. главного редактора* –  
С.А. Тюлядин, д.м.н., профессор  
(Москва)  
*Ответственный секретарь* –  
Н.Х. Абдулова, 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. Денъгина, 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  
Издается по материалам  
«Отечественной школы онкологов»

Журнал зарегистрирован  
Государственным комитетом  
Российской Федерации по печати.  
№ П 4235 от 28 января 2000 г.  
Журнал зарегистрирован в Феде-  
ральной 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 13.03.2023.  
Тираж 1000 экз. Объем 11,75 п.л.  
Распространяется по подписке.  
Каталог «Пресса России».  
Подписной индекс **91871**

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

**Фундаментальная онкология в 2022 году:  
обзор наиболее интересных открытий**

Е.Н. Имянитов ..... 1

**Конъюгированные моноклональные антитела**

Е.О. Степанова, Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко ..... 7

**Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты –  
от теории к реальности**

Н.М. Волков ..... 19

**Хирургический метод в эру лекарственной терапии**

В.В. Егоренков ..... 27

**Оптимизация стратегии терапии с учетом эволюции  
опухолевого роста**

В.А. Чубенко ..... 33

**Прямая фотогенерация синглетного кислорода  
в биологических средах для терапии рака**

А.А. Богданов, В.В. Клименко, Ан.А. Богданов,  
Н.А. Верлов, В.М. Моисеенко ..... 39

**Сравнительный анализ применения  
стереотаксической лучевой терапии  
и хирургического лечения при олигометастазах рака  
толстой кишки в печени**

А.Н. Москаленко, В.К. Лядов, М.В. Черных, И.В. Сагайдак,  
Д.Г. Ищанов, М.Р. Гаритов, В.Н. Галкин ..... 48

**Исследования реальной клинической практики  
в онкологии: тренд или необходимость?**

А.А. Журавков, Ф.В. Моисеенко, А.С. Колбин, В.М. Моисеенко ... 59

**Общая выживаемость пациентов с гепато-целлюлярной  
карциномой различной этиологии?**

В.В. Петкау, Е.Н. Бессонова, В.В. Бредер, Е.А. Киселев,  
К.Е. Киселева ..... 70

**Результаты хирургического лечения больных раком  
легкого с сопутствующей ИБС**

С.С. Герасимов, М.В. Серебрянская, М.И. Давыдов,  
Р.С. Акчурун, Ю.И. Бузиашвили, Е.П. Голубев, Э.Р. Чарчян,  
Д.В. Пузенко, П.В. Кононец ..... 80

# ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2022 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ

Е.Н. Имянитов

## ADVANCES IN FUNDAMENTAL ONCOLOGY: THE YEAR 2022 UPDATE

**Е.Н. Имянитов**

*Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,  
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.  
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68.*

**E.N. Imyanitov**

*Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy  
of Sciences, N.N. Petrov Institute of Oncology.  
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya ul., 68.*

Данная статья является обзором наиболее примечательных событий 2022 года в фундаментальной и трансляционной онкологии.

**Ключевые слова:** гены, мутации, экспрессия генов, предиктивные маркеры.

This paper describes the most remarkable advances in the fundamental and translational oncology occurred within the year 2022.

**Key words:** Genes, mutations, gene expression, predictive markers.

### Широкомасштабный поиск эффективных комбинаций противоопухолевых препаратов

Подавляющее число схем противоопухолевой лекарственной терапии подразумевает комбинированное использование нескольких препаратов. К сожалению, беспристрастный анализ существующих комбинаций обнаруживает несколько неожиданные и при этом достаточно неутешительные результаты: большинство сочетаний лекарственных веществ демонстрирует повышенные частоты ответов опухолей исключительно за счет суммации вероятностей эффектов, т.е. не обладают синергизмом [1]. Поиск новых подходов к комбинированной противоопухолевой терапии сталкивается со вполне понятными затруднениями: в настоящее время перечень цитостатических и таргетных агентов включает сотни препаратов, принадлежащих к десяткам различных классов. Соответственно, даже количество парных комбинаций может исчисляться десятками тысяч, а формирование, например, триплетов, подразумевает практически бесконечное число вариантов. Разумеется, нет никакой возможности анализировать все перспективные комбинации препаратов не только в условиях клинических испытаний, но даже в экспериментах на лабораторных животных.

Jaaks et al. [2] проиллюстрировали прототип систематического подхода к поиску перспективных комбинаций противоопухолевых препаратов.

\*Данная работа поддержана Российским научным фондом (грант 21-75-30015).

В исследование включили 65 субстанций – из них только 10 были представлены цитостатическими субстанциями, а 55 относились к таргетным агентам. Экспериментальному анализу было подвергнуто 2025 парных комбинаций. Исследовались 3 типа опухолей – рак молочной железы, рак толстой кишки и рак поджелудочной железы; при этом каждая разновидность новообразований была представлена несколькими десятками клеточных линий (в сумме – 125 клеточных культур). Анализировался 1000-кратный диапазон концентраций, при этом суммарное количество тестов составило 296 707. Разумеется, отбирались только случаи истинного синергизма, т.е. комбинации, действие которых заметно превышало простую суммацию эффектов. В целом Jaaks et al. [2] показали, что синергизм противоопухолевых лекарственных препаратов представляется относительно редким явлением. При сочетанном применении цитостатических препаратов синергизм наблюдался менее чем в 1% экспериментов. Этот показатель был примерно в 3 раза выше для сочетания цитостатиков и таргетных препаратов, а доля успешных экспериментов по использованию пар таргетных препаратов достигала 6,1%. В частности, синергизм зачастую наблюдался при комбинировании цитостатиков и ингибиторов апоптоза или клеточного цикла. В целом для таргетных препаратов сочетанное воздействие на параллельные сигнальные каскады оказалось более эффективным, чем подавление 2-х молекул, принадлежащих к одному и тому же сигнальному пути. Для некоторых комбинаций были обнаружены молекулярные биомаркеры, ассоциированные с появлением синергического эффекта.

В целом работа Jaaks et al. [2] является чрезвычайно многообещающей. Тем не менее, нужно принимать во внимание ограничения, характерные практически для всех клеточных экспериментов. Многие работы, выполняемые на клеточных культурах, особенно если они не подразумевают избирательного подавления мутированных молекулярных мишеней, не позволяют оценить «терапевтическое окно», т.е. риск неблагоприятного воздействия на нормальные ткани. Помимо этого, анализ клеточных линий не отражает внутриопухолевую гетерогенность карцином и особенности их взаимодействия с организмом. Таким образом, скрининг, предложенный Jaaks et al. [2], является только первым этапом поиска перспективных комбинаций, который позволит повысить эффективность последующих предклинических и клинических исследований.

### **Роль иннервации опухолей в патогенезе новообразований**

Длительное время опухолевые клетки рассматривались в качестве самодостаточного сообщества, а другим тканям, участвующим в формировании новообразований, приписывалась пассивная роль.

Эти представления подверглись значительному пересмотру в ходе формирования концепции опухолевого ангиогенеза – было установлено, что опухолевые клетки активно продуцируют вещества, направленные на создание собственной сосудистой сети; существенно, что этот компонент процесса злокачественной трансформации является не менее важным, чем появление у клеток способности к неограниченному и неконтролируемому делению [3]. В настоящее время похожая ситуация наблюдается и в отношении изучения иннервации опухолей – появляется понимание, что нейроны могут вносить существенный вклад в прогрессию новообразований.

Balood et al. [4] изучали роль ноцирецепторов в патогенезе меланом. Ноцирецепторы участвуют в формировании немедленной защитной реакции организма в ответ на неблагоприятные (в частности, болевые) воздействия – в качестве примера можно привести отдергивание руки при случайном прикосновении к горячей поверхности. Было установлено, что клетки меланомы активно взаимодействуют с ноцирецепторами, что приводит к активации соответствующих нейронов и секреции биоактивного пептида CGRP (calcitonin gene-related peptide). Этот пептид приводит к снижению уровня активированных внутриопухолевых CD8+ Т-лимфоцитов и, как следствие, к угнетению противоопухолевого иммунитета. Фармакологическое воздействие на ноцирецепторы или на расположенный на лимфоцитах рецептор CGRP – RAMP1, – восстанавливали Т-клеточный противоопухолевый ответ и значительно увеличивали продолжительность жизни лабораторных животных, которым были перевиты клетки меланомы B16F10. Анализ лимфоцитов, полученных от онкологических пациентов, выявил корреляцию между высокой экспрессией RAMP1 и плохим прогнозом заболевания. Таким образом, CGRP является перспективной мишенью для противоопухолевой терапии.

Клетки глиобластомы характеризуются нейроподобной активностью – они могут ритмически секретировать ионы кальция и формировать клеточную сеть, характеризующуюся высоким уровнем координированных межклеточных взаимодействий. Использование препарата «Senicapoc» – ингибитора кальций-зависимых калиевых каналов KCa3.1, который в настоящее время проходит испытания в отношении клинической эффективности при болезни Альцгеймера, – сопровождалось замедлением роста глиобластом у лабораторных мышей [5].

### **Андрогены могут способствовать адаптации опухолей к терапевтическим воздействиям**

Некоторые клинические исследования показывают, что женщины в основном лучше отвечают на иммунотерапию по сравнению с мужчинами. Guan et al. [6] продемонстрировали, что рецептор андро-



генов (AR) экспрессируется противоопухолевыми Т-лимфоцитами. Более того, фармакологическая инактивация AR способствовала стимуляции иммунных реакций, направленных на уничтожение опухолевых клеток. Guan et al. [6] установили, что комбинированное использование андрогенной абляции и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа может иметь перспективы для лечения рака простаты.

Гендерные различия наблюдаются не только в отношении эффективности иммунотерапии, но и при использовании ингибиторов BRAF и MEK для лечения BRAF-мутированной меланомы. Vellano et al. [7] подтвердили эти наблюдения на нескольких группах пациентов. Авторы установили, что экспериментальные опухоли, культивируемые на мышах, демонстрируют более высокую экспрессию рецептора андрогенов у самцов по сравнению с самками, а использование фармакологических ингибиторов AR улучшает результаты лечения меланомы у животных.

### Функциональная роль некодирующих вариаций генома

Подавляющее большинство генетических исследований уделяют основное внимание кодирующим участкам генома. Действительно, расшифровка генетического кода привела к тому, что на основании изменений нуклеотидной последовательности экзонов можно достоверно предсказывать нарушения в структуре соответствующих белков. Анализ изменений ДНК, не сопровождающихся очевидными последствиями для аминокислотного состава продуктов генов, представляет собой более сложную и комплексную проблему. За последние годы появилось немало сведений о роли вариаций некодирующих участков генома в регуляции различных биологических процессов.

Например, работы Taylor et al. [8] и Groha et al. [9] продемонстрировали, что риск осложнений при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа для терапии рака значительно увеличен у пациентов, которые имеют в своем генотипе редкий аллель полиморфизма rs16906115. Этот полиморфный вариант расположен в интроне гена IL7, кодирующего интерлейкин-7. Примечательно, что носители вариантного аллеля данного гена характеризуются повышенной экспрессией IL7 в В-лимфоцитах. Другим важным нюансом является тот факт, что rs16906115 ассоциирован не только с присутствием побочных явлений от иммунотерапии, но и с лучшей противоопухолевой эффективностью данного вида лечения [10].

Полиморфизм rs55705857 ассоциирован примерно с 6-кратным увеличением риска глиом низкой степени злокачественности (low-grade gliomas), содержащих активирующую мутацию в гене IDH1. Следует подчеркнуть, что это один из самых высоких показателей пенетрантности для относительно частой аллельной вариации, наблюдаемой у нескольких процентов лю-

дей – увеличение риска сопоставимо с аналогичными показателями для мутации в генах BRCA1 и BRCA2, а отсутствие фатальной роли этого полиморфизма объясняется низкой популяционной встречаемостью данной разновидности глиомы. Yanchus et al. [11] продемонстрировали, что этот полиморфизм расположен в регуляторном участке генома – в энхансере, при этом присутствие вариантного аллеля приводит к нарушению взаимодействия ДНК с факторами транскрипции семейства OCT (OCT2 и OCT4). В результате клетки, содержащие активирующую мутацию IDH1, подвергаются транскрипционному репрограммированию клеток – это придает им селективные преимущества и способствует их экспансии.

Kobayashi et al. [12] изучали опухоли с мутацией KRAS Q61K. Они обнаружили, что эти опухоли практически всегда содержат вторую «молчащую» мутацию KRASG60G (с.180T>A, C, or G). Дальнейший анализ показал, что изолированная мутация KRAS Q61K (с.181C>A) сопровождается появлением нового сайта сплайсинга, что приводит к утрате экзона 3 и инактивации гена KRAS. Соответственно, замена KRAS Q61K (с.181C>A) может активировать KRAS только в том случае, если в процессе опухолевой прогрессии появляется вторая мутация, функцией которой является сохранение нормального формирования KRAS-транскрипта.

### Новые сведения о механизмах метастазирования

Diamantopoulou et al. [13] выполняли заборы крови у пациенток с раком молочной железы в 4 утра и в 10 утра. Авторы с удивлением обнаружили, что период сна характеризуется резким увеличением содержания циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) – разница в количестве ЦОК составляла 1-2 порядка! Эти наблюдения были уверенно подтверждены в экспериментах на лабораторных мышах. Период сна характеризовался заметным увеличением митотической активности, как в отношении ЦОК, так и клеток первичной опухоли. Использование «ночного» гормона – мелатонина, – способствовало выбросу ЦОК, в то время как применение кортикостероидов («дневных» гормонов) препятствовало появлению ЦОК в кровотоке. Эти данные согласуются с эпидемиологическими наблюдениями, которые фиксируют повышение риска новообразований у людей с нарушенным режимом сна и бодрствования [14].

Многие карциномы толстой кишки метастазируют в отдаленные органы задолго до оперативного вмешательства – именно у таких пациентов через определенное время после выполненного хирургического лечения наблюдаются рецидивы заболевания. Cañellas-Socias et al. [15] установили, что склонные к диссеминации клетки отличаются повышенной экспрессией белка Emp1 (epithelial membrane protein 1). Инактивация этого белка у лаборатор-

ных мышей предотвращала появление рецидивов. Существенно, что на ранних этапах наблюдения микрометастазы рака толстой кишки, наблюдаемые у экспериментальных животных, характеризовались высокой лимфоцитарной инфильтрацией, однако в процессе опухолевой прогрессии наблюдалось иммунное обеднение опухолевых очагов. Использование предоперационной иммунотерапии оказалось чрезвычайно эффективным для снижения риска послеоперационных рецидивов заболевания.

Nguyen et al. [16] представили уникальное по своим масштабам исследование, в котором систематически изучались геномные особенности первичных и метастатических опухолевых очагов. Для анализа генома использовалась панель из нескольких сотен генов, которая рутинно применяется для выбора оптимальной терапии в Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Нью-Йорк, США). Было исследовано 50 разновидностей опухолей у более чем 25 000 пациентов. Было установлено, что для многих (хотя и не для всех) типов опухолей метастазы характеризуются более высоким уровнем хромосомной нестабильности. Метастазы отличались относительно низким уровнем внутриопухолевой генетической гетерогенности по сравнению с первичными неоплазмами, что подтверждает существование селекции наиболее «полезных» геномных нарушений в процессе эволюции опухолевого клона. Были обнаружены специфические молекулярные нарушения, ассоциированные с метастатическим поражением различных органов. Как и следовало ожидать, некоторые из обнаруженных молекулярных событий – например, активирующие мутации в рецепторе эстрогенов и рецепторе андрогенов, – отражали не столько естественные механизмы метастазирования, сколько адаптацию опухоли к терапевтическим воздействиям.

### Назначение терапии рака молочной железы на основе результатов комплексного геномного профилирования

Andre et al. [17] включили в исследование 1462 пациентки с раком молочной железы, в опухолях

которых не наблюдалось гиперэкспрессии онкогена HER2. 238 женщин с потенциально значимыми мутациями были рандомизированы. При этом одни пациентки получали терапию, выбранную на основе мутационных характеристик опухоли (n=151), а другие подвергались стандартному лечению (n=87). Эффект от специфической терапии – увеличение времени до прогрессирования, – наблюдался только в отношении женщин, у которых выявленные мутации отличались несомненно доказанной предиктивной значимостью (уровень I/II по шкале ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets)). Использование персонализированной терапии для мутаций с меньшим уровнем доказательности не сопровождалось значимым улучшением результатов лечения. Существенно, что из 115 пациенток с мутациями уровня ESCAT I/II подавляющее большинство приходилось на хорошо известные события, такие как мутации в генах BRCA1/2 (n=57), PALB2 (n=3) и PIK3CA (n=31). Несколько пациенток отличались наличием мутаций в генах AKT1 или PTEN – у них были зарегистрированы ответы на ингибитор киназы АКТ (препарат «Capivasertib»).

Примечательно, что нарушения гомологичной рекомбинации ДНК наблюдаются как в опухолях с мутационной инактивацией BRCA1, так и в карциномах, у которых утрата функции данного гена вызвана метилированием его промотора и, следовательно, угнетением продукции BRCA1-транскрипта. Многочисленные исследования показывают, что опухоли без мутаций BRCA1, в которых наблюдается феномен HRD (homologous repair deficiency), хуже реагируют на специфическую терапию (производные платины или ингибиторы PARP) по сравнению с карциномами, характеризующимися генетическими механизмами BRCA1-инактивации [18]. Menghi et al. [19] установили, что метилирование регуляторных участков BRCA1 является обратимым: в процессе лекарственного лечения оно может утрачиваться. Это сопровождается восстановлением механизмов репарации двунитевых разрывов ДНК, и как следствие, адаптации опухоли к BRCA1-специфической терапии.

### Список литературы

1. Palmer A.C., Sorger P.K. Combination Cancer Therapy Can Confer Benefit via Patient-to-Patient Variability without Drug Additivity or Synergy // *Cell*. – 2017 Dec. 14. – Vol. 171, № 7. – P. 1678–1691.e13.
2. Jaaks P., Coker E.A., Vis D.J., Edwards O., Carpenter E.F., Leto S.M., Dwane L., Sassi F., Lightfoot H., Bartborpe S., van der Meer D., Yang W., Beck A., Mironenko T., Hall C., Hall J., Mali I., Richardson L., Tolley C., Morris J., Thomas F., Lleshi E., Aben N., Benes C.H., Bertotti A., Trusolino L., Wessels L., Garnett M.J. Effective drug combinations in breast, colon and pancreatic cancer cells // *Nature*. – 2022 Mar. – Vol. 603, № 7899. – P. 166–173.
3. Hanabán D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // *Cell*. – 2000 Jan. 7. – Vol. 100, № 1. – P. 57–70.
4. Balood M., Abmadi M., Eichwald T., Abmadi A., Majdoubi A., Roversi K., Lucido C.T., Restaino A.C., Huang S., Ji L., Huang K.C., Semerena E., Thomas S.C., Trevino A.E., Merrison H., Parrin A., Doyle B., Vermeer D.W., Spanos W.C., Williamson C.S., Seebus C.R., Foster S.L., Dai H., Shu C.J., Rangachari M., Thibodeau J., V Del Rincon S., Drapkin R., Rafei M., Ghasemlou N., Vermeer P.D., Woolf C.J., Talbot S. Nociceptor neurons affect cancer immunosurveillance // *Nature*. – 2022 Nov. – Vol. 611, № 7935. – P. 405–412.

5. Hausmann D., Hoffmann D.C., Venkataramani V., Jung E., Horschitz S., Tetzlaff S.K., Jabali A., Hai L., Kessler T., Azorin D.D., Weil S., Kourtesakis A., Sievers P., Habel A., Breckwoldt M.O., Karreman M.A., Ratliff M., Messmer J.M., Yang Y., Reyhan E., Wendler S., Løb C., Mayer C., Figarella K., Osswald M., Solecki G., Sabm F., Garaschuk O., Kumer T., Koch P., Schlesner M., Wick W., Winkler F. Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth // *Nature*. – 2022 Dec 14.

6. Guan X., Polesso F., Wang C., Sebrawat A., Hawkins R.M., Murray S.E., Thomas G.V., Caruso B., Thompson R.F., Wood M.A., Hipfinger C., Hammond S.A., Graff J.N., Xia Z., Moran A.E. Androgen receptor activity in T cells limits checkpoint blockade efficacy // *Nature*. – 2022 Jun. – Vol. 606, № 7915. – P. 791–796.

7. Vellano C.P., White M.G., Andrews M.C., Chelvanambi M., Witt R.G., Daniele J.R., Titus M., McQuade J.L., Conforti F., Burton E.M., Lastrapes M.J., Ologun G., Cogdill A.P., Morad G., Prieto P., Lazar A.J., Chu Y., Han G., Khan M.A.W., Helmink B., Davies M.A., Amaria R.N., Kovacs J.J., Woodman S.E., Patel S., Hwu P., Peoples M., Lee J.E., Cooper Z.A., Zbu H., Gao G., Banerjee H., Lau M., Gershenwald J.E., Lucci A., Keung E.Z., Ross M.I., Pala L., Pagan E., Segura R.L., Liu Q., Borthwick M.S., Lau E., Yates M.S., Westin S.N., Wani K., Tetzlaff M.T., Haydu L.E., Mabendra M., Ma X., Logothetis C., Kulstad Z., Johnson S., Hudgens C.W., Feng N., Federico L., Long G.V., Futreal P.A., Arur S., Tawbi H.A., Moran A.E., Wang L., Heffernan T.P., Marszalek J.R., Wargo J.A. Androgen receptor blockade promotes response to BRAF/MEK-targeted therapy // *Nature*. – 2022 Jun. – Vol. 606, № 7915. – P. 797–803.

8. Taylor C.A., Watson R.A., Tong O., Ye W., Nassiri I., Gilchrist J.J., de Los Aires A.V., Sharma P.K., Koturan S., Cooper R.A., Woodcock V.K., Jungkurth E., Shine B., Coupe N., Payne M.J., Church D.N., Naranbhai V., Groba S., Emery P., Mankia K., Freedman M.L., Choueiri T.K., Middleton M.R., Gusev A., Fairfax B.P. IL7 genetic variation and toxicity to immune checkpoint blockade in patients with melanoma // *Nat Med*. – 2022 Dec. – Vol. 28, № 12. – P. 2592–2600.

9. Groba S., Alaiwi S.A., Xu W., Naranbhai V., Nassar A.H., Bakouny Z., El Zarif T., Saliby R.M., Wan G., Rajeh A., Adib E., Nuzzo P.V., Schmidt A.L., Labaki C., Ricciuti B., Alessi J.V., Braun D.A., Shukla S.A., Keenan T.E., Van Allen E., Awad M.M., Manos M., Rabma O., Zubiri L., Villani A.C., Fairfax B., Hammer C., Khan Z., Reynolds K., Semenov Y., Schrag D., Kebl K.L., Freedman M.L., Choueiri T.K., Gusev A. Germline variants associated with toxicity to immune checkpoint blockade // *Nat Med*. – 2022 Dec. – Vol. 28, № 12. – P. 2584–2591.

10. Robert C., Vagner S., Mariette X. Using genetics to predict toxicity of cancer immunotherapy // *Nat Med*. – 2022 Dec. – Vol. 28, № 12. – P. 2471–2472.

11. Yanchus C., Drucker K.L., Kollmeyer T.M., Tsai R., Winick-Ng W., Liang M., Malik A., Pawling J., De Lorenzo S.B., Ali A., Decker P.A., Kosel M.L., Panda A., Al-Zahrani K.N., Jiang L., Browning J.W.L., Lowden C., Geuenich M., Hernandez J.J., Gosio J.T., Ahmed M., Loganathan S.K., Berman J., Trcka D., Michealraj K.A., Fortin J., Carson B., Hollingsworth E.W., Jacinto S., Mazrooei P., Zhou L., Elia A., Lupien M., He H.H., Murphy D.J., Wang L., Abyzov A., Dennis J.W., Maass P.G., Campbell K., Wilson M.D., Lachance D.H., Wrensch M., Wiencke J., Mak T., Pennacchio L.A., Dickel D.E., Visel A., Wrana J., Taylor M.D., Zadeh G., Dirks P., Eckel-Passow J.E., Attisano L., Pombo A., Ida C.M., Kwon E.Z., Jenkins R.B., Schramek D. A noncoding single-nucleotide polymorphism at 8q24 drives IDH1-mutant glioma formation // *Science*. – 2022 Oct 7. – Vol. 378, № 6615. – P. 68–78.

12. Kobayashi Y., Chboeu C., Li J., Price K.S., Kiedrowski L.A., Hutchins J.L., Hardin A.I., Wei Z., Hong F., Babcall M., Gokhale P.C., Jänne P.A. Silent mutations reveal therapeutic vulnerability in RAS Q61 cancers // *Nature*. – 2022 Mar. – Vol. 603, № 7900. – P. 335–342.

13. Diamantopoulou Z., Castro-Giner F., Schwab F.D., Foerster C., Saini M., Budinjas S., Strittmatter K., Krol I., Seifert B., Heinzelmann-Schwarz V., Kurzeder C., Rochlitz C., Vetter M., Weber W.P., Aceto N. The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep // *Nature*. – 2022 Jul. – Vol. 607, № 7917. – P. 156–162.

14. Ball H., Nagrath S. Cancer cells spread aggressively during sleep // *Nature*. – 2022 Jul. – Vol. 607, № 7917. – P. 33–34.

15. Cañellas-Socias A., Cortina C., Hernando-Momblona X., Palomo-Ponce S., Mulbolland E.J., Turon G., Mateo L., Conti S., Roman O., Sevillano M., Slebe F., Stork D., Caballé-Mestres A., Berenguer-Llargo A., Álvarez-Varela A., Fenderico N., Novellademunt L., Jiménez-Gracia L., Sipka T., Bardia L., Lorden P., Colombelli J., Heyn H., Trepát X., Tejpar S., Sancho E., Tauriello D.V.F., Leedham S., Attolini C.S., Batlle E. Metastatic recurrence in colorectal cancer arises from residual EMP1 cells // *Nature*. – 2022 Nov. – Vol. 611, № 7936. – P. 603–613.

16. Nguyen B., Fong C., Luthra A., Smith S.A., DiNatale R.G., Nandakumar S., Walch H., Chabila W.K., Madupuri R., Kundra R., Bielski C.M., Mastrogiacomo B., Donoghue M.T.A., Boire A., Chandraratnam S., Ganesh K., Harding J.J., Iacobuzio-Donahue C.A., Razavi P., Reznik E., Rudin C.M., Zamarin D., Abida W., Abou-Alfa G.K., Aghajanian C., Cercek A., Chi P., Feldman D., Ho A.L., Iyer G., Janjigian Y.Y., Morris M., Motzer R.J., O'Reilly E.M., Postow M.A., Raj N.P., Riely G.J., Robson M.E., Rosenberg J.E., Safonov A., Shoushtari A.N., Tap W., Teo M.Y., Varghese A.M., Voss M., Yaeger R., Zauderer M.G., Abu-Rustum N., Garcia-Aguilar J., Bochner B., Hakimi A., Jarnagin W.R., Jones D.R., Molena D., Morris L., Rios-Doria E., Russo P., Singer S., Strong V.E., Chakravarty D., Ellenson L.H., Gopalan A., Reis-Filho J.S., Weigelt B., Ladanyi M., Gonen M., Shab S.P., Massague J., Gao J., Zehir A., Berger M.F., Solit D.B., Bakboun S.F., Sanchez-Vega F., Schultz N. Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25,000 patients // *Cell*. – 2022 Feb 3. – Vol. 185, № 3. – P. 563–575.e11.

17. Andre F., Filleron T., Kamal M., Mosele F., Arnedos M., Dalenc F., Sablin M.P., Campone M., Bonnefoi H., Lefevre-Plesse C., Jacot W., Coussy F., Ferrero J.M., Emile G., Mouret-Reynier M.A., Thery J.C., Isambert N., Mege A., Barthelemy P., You B., Hajjaji N., Lacroix L., Rouleau E., Tran-Dien A., Boyault S., Attignon V., Gestraud P., Servani N., Le Tourneau C., Cherif L.L., Soubeyran I., Montemurro F., Morel A., Lusque A., Jimenez M., Jacquet A., Gonçalves A.,



Bachelot T., Bieche I. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer // Nature. – 2022 Oct. – Vol. 610, № 7931. – P. 343–348.

18. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., Kuligina E.S., Kotiv K.B., Romanko A.A., Ermachenkova T.I., Ivantsov A.O., Preobrazhenskaya E.V., Sokolova T.N., Broyde R.V., Imyanitov E.N. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients // Cancer Chemother Pharmacol. – 2021 Sep. – Vol. 88, № 3. – P. 439–450.

19. Mengbi F., Banda K., Kumar P., Straub R., Dobrolecki L., Rodriguez I.V., Yost S.E., Chandok H., Radke M.R., Somlo G., Yuan Y., Lewis M.T., Swisher E.M., Liu E.T. Genomic and epigenomic BRCA alterations predict adaptive resistance and response to platinum-based therapy in patients with triple-negative breast and ovarian carcinomas // Sci Transl Med. – 2022 Jul 6. – Vol. 14, № 652. – P. eabn1926.

## References

1. Palmer A.C., Sorger P.K. Combination Cancer Therapy Can Confer Benefit via Patient-to-Patient Variability without Drug Additivity or Synergy. Cell. 2017 Dec 14; 171(7): 1678-1691.e13.

2. Jaaks P., Coker E.A., Vis D.J., et al. Effective drug combinations in breast, colon and pancreatic cancer cells. Nature. 2022 Mar; 603(7899): 166-173.

3. Hanabian D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7; 100(1): 57-70.

4. Balood M., Ahmadi M., Eichwald T., et al. Nociceptor neurons affect cancer immunosurveillance. Nature. 2022 Nov; 611(7935): 405-412.

5. Hausmann D., Hoffmann D.C., Venkataramani V., et al. Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth. Nature. 2022 Dec 14. doi: 10.1038/s41586-022-05520-4 (in press).

6. Guan X., Polesso F., Wang C., et al. Androgen receptor activity in T cells limits checkpoint blockade efficacy. Nature. 2022 Jun; 606(7915): 791-796.

7. Vellano C.P., White M.G., Andrews M.C., et al. Androgen receptor blockade promotes response to BRAF/MEK-targeted therapy. Nature. 2022 Jun; 606(7915): 797-803.

8. Taylor C.A., Watson R.A., Tong O., et al. IL7 genetic variation and toxicity to immune checkpoint blockade in patients with melanoma. Nat Med. 2022 Dec; 28(12): 2592-2600.

9. Groha S., Alaiwi S.A., Xu W., et al. Germline variants associated with toxicity to immune checkpoint blockade. Nat Med. 2022 Dec; 28(12): 2584-2591.

10. Robert C., Vagner S., Mariette X. Using genetics to predict toxicity of cancer immunotherapy. Nat Med. 2022 Dec; 28(12): 2471-2472.

11. Yanchus C., Drucker K.L., Kollmeyer T.M., et al. A noncoding single-nucleotide polymorphism at 8q24 drives IDH1-mutant glioma formation. Science. 2022 Oct 7; 378(6615): 68-78.

12. Kobayashi Y., Chboeu C., Li J., et al. Silent mutations reveal therapeutic vulnerability in RAS Q61 cancers. Nature. 2022 Mar; 603(7900): 335-342.

13. Diamantopoulou Z., Castro-Giner F., Schwab F.D., et al. The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep. Nature. 2022 Jul; 607(7917): 156-162.

14. Ball H., Nagrath S. Cancer cells spread aggressively during sleep. Nature. 2022 Jul; 607(7917): 33-34.

15. Cañellas-Socias A., Cortina C., Hernando-Momblona X., et al. Metastatic recurrence in colorectal cancer arises from residual EMP1 cells. Nature. 2022 Nov; 611(7936): 603-613.

16. Nguyen B., Fong C., Luthra A., et al. Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25,000 patients. Cell. 2022 Feb 3; 185(3): 563-575.e11.

17. Andre F., Filleron T., Kamal M., et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. Nature. 2022 Oct; 610(7931): 343-348.

18. Sokolenko A.P., Gorodnova T.V., Bizin I.V., et al. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2021 Sep; 88(3): 439-450.

19. Mengbi F., Banda K., Kumar P., et al. Genomic and epigenomic BRCA alterations predict adaptive resistance and response to platinum-based therapy in patients with triple-negative breast and ovarian carcinomas. Sci Transl Med. 2022 Jul 6; 14(652): eabn1926.



Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения «Санкт-  
Петербургский клинический  
научно-практический  
центр специализированных  
видов медицинской помощи  
(онкологический)»

(Санкт-Петербург, Россия)

## КОНЪЮГИРОВАННЫЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Е.О. Степанова, Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко

### ANTIBODY-DRUG CONJUGATES

**Е.О. Степанова**

Врач-онколог, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит А.

**Ф.В. Моисеенко**

Доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит А.

**В.М. Моисеенко**

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит А.

**Е.О. Stepanova**

Oncologist of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological).

197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68a, Lit.A.

**F.V. Moiseenko**

MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University. 197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68a, Lit.A.

**V.M. Moiseyenko**

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological).

197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68a, Lit.A.

В данной обзорной статье приводится анализ данных об истории, механизме действия, а также опыте клинического применения конъюгированных моноклональных антител, зарегистрированных для клинического применения на данный момент. Кроме того, в данной статье будут обсуждены новые возможности для применения этого перспективного направления противоопухолевой терапии.

**Ключевые слова:** рак, таргетная терапия, противоопухолевые препараты, конъюгат-связанные моноклональных антитела, МКА.

This article is a literature review of the available data on the history of origin, mechanism of action, and the main currently available conjugate-linked monoclonal antibodies. The use of conjugate-linked monoclonal antibodies in the therapy of both solid and hematological malignancies is a promising direction of anti-tumor therapy.

**Key words:** cancer, solid tumors, antitumor drugs, antibody-drug conjugates, ADC.

## Введение

**К**онъюгаты антитело-препарат (или конъюгат-связанные моноклональные антитела; КМА) – это класс таргетных терапевтических средств, разработанных путем конъюгации молекул с цитотоксическим действием и моноклональными антителами (МКА) с помощью химических линкеров. Благодаря избирательной доставке цитостатика в раковые клетки, несущие конкретный антиген, конъюгаты позволяют обеспечить более высокую внутриклеточную концентрацию противоопухолевого препарата на фоне меньшей системной токсичности.

После десятилетий интенсивных исследований и разработок были достигнуты значительные успехи в этой области, что привело к появлению данного класса препаратов как такового и одобрению для клинического применения более десяти из них. В настоящее время еще не менее 100 КМА, нацеленные на борьбу против различных антигенов, проходят клиническую оценку для лечения гематологических и солидных злокачественных опухолей.

Поскольку все компоненты КМА играют важную роль в эффективности и действии конъюгатов, выбор и сочетание этих компонентов (антитело, линкер и полезная нагрузка, а также метод конъюгации) определяют перспективы их использования. В данном обзоре обобщены история, строение, механизм действия, данные регистрационных исследований отдельных КМА и перспективы их совершенствования.

## История разработки моноклональных антител

Paul Ehrlich (1854–1915) первым сформулировал идею «магической пули» («magic bullets»), которая предполагает доставку токсичного вещества к конкретной клетке с последующей ее гибелью. Однако потребовалось более полувека, чтобы приблизиться к практическому решению этого вопроса. Первым важным шагом была разработка гибридной технологии получения моноклональных антител Дж. Келлером и Ц. Мильштейном. В 1984 г. авторы были удостоены за это Нобелевской премии [1].

Предпосылками к использованию данной технологии были следующие наблюдения: лимфоциты иммунизированных животных, вырабатывающие антитела, имеют очень короткую жизнь при культивировании в условиях *in vitro*; в то же время отдельные линии клеток миеломы могут постоянно делиться в культуре. При слиянии обоих типов клеток можно получить гибридомы, которые будут сохранять два важных свойства, а именно: продукцию антитела с заранее определенной специфичностью и непрерывный рост. Для получения клеток гибридомы, обладающих способностью продуцировать иммуноглобулины и выживать в культуре, клетки селезенки иммунизированного хозяина (например, мыши) могут быть «слиты» с клетками миеломы.

Первым лекарственным препаратом, разработанным по этой технологии и получившим одобрение FDA в 1997 г., был ритуксимаб для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной В-клеточной CD20-позитивной неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности [4]. Серьезным недостатком этого антитела было наличие компонентов мышинового белка в его структуре, что потенциально могло быть причиной образования нейтрализующих антител. Поэтому вторым важным шагом, приблизившим к «магической пуле», была разработка технологии получения гуманизированных и полностью человеческих МКА. За эти работы такжн G. Winter в 2018 г. получил Нобелевскую премию. В основе этой технологии лежит так называемый «фаговый дисплей пептидов и антител» («for the phage display of peptides and antibodies»), который предполагает использование бактериофага или вируса, заражающего бактерию или клетку своими генами для получения конкретных белков (в том числе и МКА).

Третьим этапом в реализации концепции «магической пули» П. Эрлиха была собственно разработка КМА. Целесообразность присоединения токсического агента (растительного токсина или цитостатика) к МКА давно не вызывала сомнений, и основной идеей КМА было расширение терапевтического окна цитостатика за счет целенаправленной доставки в раковую клетку при сниженной системной токсичности. Реализация этой задачи оказалась чрезвычайно сложной. Первым, кто стремился этого достичь, был J. Mathe, который в 1957 г. попытался присоединить метотрексат к антилейкемическому антигену. Цитостатик отделялся от антитела еще в кровотоке и введение такого препарата не отличалось от стандартного внутривенного. Многочисленные попытки в течение почти 40 лет оказывались безуспешными, так как получить эффективное соединение (linker) МКА и цитостатика было чрезвычайно сложно. И только в конце 1990-х гг. удалось постепенно решить эту проблему.

## Строение КМА

Как следует из самого названия, основными компонентами КМА являются антиген-специфическое МКА и мощный цитотоксический препарат, соединенные друг с другом с помощью химического линкера [11].

МКА является важным компонентом структуры конъюгата. Оно должно быть направлено против специфического уникального антигена с преимущественной экспрессией (желательно, экстрацеллюлярной) раковыми клетками, длительной полу-жизнью и низкой иммуногенностью. Из 14 зарегистрированных в настоящее время КМА только брентуксимаб ведотин является химерным МКА – все остальные или гуманизированные, или человеческие.

Лечение солидных опухолей с помощью КМА сложнее, чем гематологических опухолей в связи с наличием «binding site barrier». Это означает активное связывание антитела в области экстравазации, а также значительные затруднения в его пенетрации в отдаленные от сосуда области опухоли. Большой удельный вес и размеры МКА представляют серьезную проблему в связи с трудностями проникновения через капилляр и опухолевый матрикс.

Крайне желательно, чтобы антиген, против которого направлено антитело, не был секретлируемым во избежание связывания его в кровяном русле или в неопухолевых тканях, а после связывания комплекс антиген-антитело проникал в клетку. Этим требованиям отвечают следующие антигены:

- в онкологии: HER2, EGFR, TROP2, Nectin4;
- в гематологии: CD19, CD22, CD33, CD30, BCMA, CD79b.

Очень перспективными мишенями также представляются:

- компоненты неоваскулярной системы;
- субэндотелиального экстрацеллюлярного матрикса опухоли.

Последние представляют интерес, так как могут быть причиной гибели раковых клеток вследствие снижения концентрации факторов роста, продуцируемых матриксом.

В качестве основы для переменных доменов МКА чаще всего используются иммуноглобулины класса G (в частности, IgG1) из-за простоты производства, низкого клиренса из циркуляции и высокой степени активации антителозависимой (ADCC) и комплемент-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (CDC).

Цитотоксический препарат обычно называют «полезной нагрузкой» или «боеголовкой». Идеальный цитотоксический препарат должен обладать высокой противоопухолевой активностью в связи с тем, что только 2% молекул КМА достигают клеточных мишеней. Он также должен быть гидрофобным, что обеспечивает его эффективное проникновение через клеточные мембраны (14). Чаще всего с этой целью используются алкилирующие агенты и ингибиторы микротрубочек.

Соединение или линкер является третьим важнейшим элементом КМА. Оно должно обеспечивать стабильность соединения МКА и цитостатика. Как уже указывалось, потребовались десятилетия упорных усилий многих исследователей для получения хотя бы приемлемого линкера. Идеальный же линкер должен отвечать следующим параметрам:

- не должен вызывать агрегацию МКА;
- не должен преждевременно (в кровотоке) освобождать цитостатик;
- должен обеспечивать высвобождение цитостатика после попадания комплекса антиген-антитело в раковую клетку.

Линкеры можно разделить на два основных подтипа в зависимости от механизма высвобождения цитотоксического препарата: нерасщепляемые и расщепляемые линкеры. Нерасщепляемые линкеры более стабильны в системной циркуляции, а высвобождение цитотоксического препарата происходит внутри клетки за счет лизосомальной деградации антитела [15]. Из зарегистрированных препаратов только T-DM1 имеет нерасщепляемый линкер.

Расщепляемые линкеры менее стабильны в системной циркуляции, и их расщепление зависит от физиологических условий функционирования эндосом. На основании ключевых факторов, определяющих разрушение линкеров, различают кислотно-лабильные линкеры, расщепляемые при низком pH, пептидные линкеры, расщепляемые под действием протеаз, или дисульфидные линкеры, расщепляемые в результате восстановления под действием повышенной концентрации глутатиона.

Помимо выбора антитела, линкера и полезной нагрузки, для успешного создания КМА также важна методика, с помощью которой небольшое молекулярное соединение (т.е. линкер плюс полезная нагрузка) присоединяется к антителу. Как правило, наличие остатков лизина и цистеина на антителе обеспечивает доступные реакционные сайты для конъюгации, и первые препараты КМА использовали стохастическую конъюгацию с уже существующими остатками лизина или цистеина с помощью соответствующих реакций соединения. Недостатками такого метода являются низкая стабильность соединения и нефиксированное число молекул цитостатика (отношение лекарственного средства к антителу (DAR)).

В последние годы компанией ThioMab Genentech разработана так называемая site-specific conjugation-технология, которая позволяет стандартизовать число фиксированных молекул цитостатика и обеспечить высокую стабильность соединения. При этом число молекул цитостатика на одну молекулу МКА (DAR) удалось увеличить до 8–16.

## Механизм действия КМА

Основная идея создателей КМА заключается в направленной доставке высокоэффективного цитотоксического препарата в опухолевые клетки и в предотвращении его системного токсического действия на структуры без мишени на поверхности, – таким образом, достигается расширение терапевтического окна [7]. Действие КМА с расщепляемыми линкерами начинается со связывания циркулирующих конъюгатов с антигеном-мишенью, интернализации комплекса антиген-антитело, затем следует лизосомальное слияние с эндосомой, что приводит к высвобождению цитотоксического препарата внутри клетки.

В дополнение к противоопухолевой активности цитотоксических препаратов моноклональные антитела могут также обладать прямой и непрямой



противоопухолевой активностью. Некоторые моноклональные антитела могут проявлять противоопухолевую активность за счет прямой модуляции биологической активности антигена-мишени – например, трастузумаб. Другие моноклональные антитела обладают иммуноопосредованной цитотоксичностью, реализуемой за счет ADCC и CDC [8].

ADCC – это реакция, при которой антитела покрывают клетку-мишень и привлекают эффекторные клетки, которые уничтожают клетки-мишени с помощью нефагоцитарных механизмов. Антитела могут связываться со своими специфическими антигенами на поверхности клеток-мишеней через их антигенсвязывающий фрагмент (Fab) и взаимодействовать с эффекторными клетками с помощью постоянного домена (Fc), действуя таким образом как мостики, связывающие эффектор с мишенью [9].

CDC в терапии на основе МКА инициируется связыванием белка комплемента с Fc-доменом МКА, опсонизирующих клетку-мишень [10]. Связывание белка комплемента запускает активацию комплементарного каскада и приводит к образованию мембранного комплекса, который образует поры, вызывающие лизис клеток-мишеней [11].

Другим ключевым свойством КМА является их способность привлекать другие иммунные клетки и молекулы, которые могут способствовать уничтожению клеток-мишеней [13]. Это привлечение опосредовано Fc-частью антитела, включающей вторую и третью константные области тяжелой цепи.

Очень важной особенностью механизма действия КМА является так называемый байстендорный эффект (bystander effect), который заключается в том, что после разрушения клетки гидрофобный цитостатик способен воздействовать на другие раковые клетки опухоли (в том числе без экспрессии антигена) и клетки микроокружения.

## Эволюция КМА

### 1. Препараты первого поколения

На ранних этапах разработки КМА они состояли из обычного химиотерапевтического препарата, конъюгированного с мышинным антителом через нерасщепляемый линкер (BR96-доксорубин). Их эффективность и токсичность была такой же, как при стандартном внутривенном введении цитостатика, а мышинный белок вызывал как общие аллергические реакции, так и быстрое образование нейтрализующих антител, которые связывали вводимые мышинные антитела [11]. В дальнейшем использование гораздо более мощных цитотоксических агентов в комбинации с гуманизированными МКА привело к значительному повышению эффективности и безопасности препаратов, и в результате в 2000 г. FDA одобрило применение КМА первого поколения гемтузумаб озогамидин и инотузумаб озогамидин для лечения гемобластозов. В этих двух препаратах использова-

лись гуманизированные МКА IgG4, конъюгированные с мощным цитотоксическим калихеамицином через кислотно-лабильные линкеры. Однако такое сочетание оказалось небезупречным. Ведь кислые условия могут возникать в различных тканях, а линкеры в КМА первого поколения, как выяснилось, медленно гидролизуются в системной циркуляции, что приводит к неконтролируемому высвобождению цитостатика и сопровождается системной токсичностью.

Во-вторых, калихеамицин является гидрофобным веществом, которое легко вызывает агрегацию антител, что объясняет возникновение таких недостатков, как короткий период полураспада, более быстрый клиренс и иммуногенность. Более того, присоединение цитостатика в КМА первого поколения основано на стохастической конъюгации через остатки лизина и цистеина, что приводит к образованию группы высокогетерогенных смесей с переменным DAR. Непостоянство DAR оказывает влияние на фармакокинетические и фармакодинамические параметры и терапевтический индекс этих препаратов. Следовательно, КМА первого поколения демонстрируют неоптимальные терапевтические окна и нуждаются в дальнейшем совершенствовании.

### 2. КМА второго поколения

После оптимизации изотипов МКА, цитотоксической полезной нагрузки, а также линкеров были запущены КМА второго поколения, представленные брентуксимабом ведотином и адо-трастузумабом эмтанзином [11]. Моноклональным антителом у обоих препаратов является IgG1, который лучше подходит для биоконъюгации с низкомолекулярными цитостатиками и обладает более высокой афинностью к опухолевым клеткам по сравнению с IgG4. Другим важным преимуществом является использование новых цитотоксических препаратов, таких как ауристатины и митанзиноиды, обладающих высокой гидрофильностью и более высокой противоопухолевой активностью. При этом на каждое МКА удавалось нагрузить больше молекул цитостатика, не вызывая агрегации антител. В целом улучшение всех этих трех элементов привело к повышению клинической эффективности и безопасности КМА второго поколения. Однако очевидны были и недостатки:

- узкое терапевтическое окно из-за системной токсичности;
- агрегация или быстрый клиренс КМА с высоким DAR. Когда DAR превышает 6, повышается гидрофобность препарата и увеличивается его клиренс.

### 3. КМА третьего поколения

КМА третьего поколения представлены полатузумабом ведотином, энфортумабом ведотином, фам-трастузумабом дерукстекамом и некоторыми еще более новыми препаратами [11]. Благодаря внедрению технологии сайт-специфической конъюгации



были получены стандартизованные однородные КМА с хорошо охарактеризованными DAR (2 или 4) и предсказуемой цитотоксичностью. Для снижения иммуногенности в препаратах третьего поколения используются полностью гуманизированные антитела вместо химерных. Кроме того, разрабатываются антигенсвязывающие фрагменты (Fabs), поскольку Fabs более стабильны в системном кровотоке и могут легче интернализироваться в раковые клетки. Для конъюгации с антителами были разработаны более мощные цитостатики (PBD, тубулизин) и иммуномодуляторы с новыми механизмами действия. Для снижения иммуногенности и повышения стабильности в кровотоке используется также более гидрофильный линкер с пегилированием.

Таким образом, у КМА третьего поколения стабильность выше, терапевтическое окно шире, а значит, и системная токсичность у них ниже, а противоопухолевая активность – выше.

### Адо-трастузумаб эмтанзин

Примерно у 15–20% больных раком молочной железы наблюдается гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста человека (HER2) [11]. Адо-трастузумаб эмтанзин, также известный как T-DM1, является первым КМА, одобренным для лечения солидных опухолей. Он состоит из гуманизированного анти-HER2 МКА, соединенного с DM1 посредством нерасщепляемого линкера со средним DAR 3,5. Линкер может поддерживать препарат стабильным в плазме крови, но после эндоцитоза в HER2-положительных раковых клетках способен высвобождать цитостатик. Полное расщепление трастузумаба протеазами в лизосоме позволяет высвободить метаболит, содержащий DM1 – лизин-МСС-DM1, который демонстрирует аналогичную цитотоксичность со свободным DM1. Важным недостатком препарата является отсутствие эффекта байстендера. Это объясняют тем, что метаболит лизин-МСС-DM1 активен при физиологическом pH, тогда как опухолевое микроокружение обычно имеет низкое pH. Кроме того, T-DM1 сохраняет эффекты трастузумаба: он может ингибировать сигнальный путь HER2, вызывать эффекты ADCC и CDC.

В 2013 г. трастузумаб эмтанзин (T-DM1) получил одобрение FDA для лечения больных HER2-положительным метастатическим раком молочной железы после терапии трастузумабом и таксанами, проведенной ранее. Одобрение было сделано на основании результатов исследования III фазы – EMILIA [16]. В общей сложности 991 пациентка с HER2-положительным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, ранее получавшая лечение трастузумабом и таксанами, была рандомизирована для терапии T-DM1 или комбинацией лапатиниба и капецитабина. Время до прогрессирования в группе T-DM1 составило 9,6 мес.,

тогда как в группе лапатиниб и капецитабин – 6,4 мес. ( $p < 0001$ ). Медиана общей выживаемости также была выше в группе T-DM1 (30,9 мес. и 25,1 мес. соответственно). Наиболее частыми побочными эффектами  $\geq 3$  ст. в группе T-DM1 были: тромбоцитопения (12,9%), повышение АСТ (4,3%) и повышение АЛТ (2,9%). Стоит отметить, что в отношении T-DM1 существует предупреждение о возможной кардиотоксичности, поэтому рекомендуется систематический контроль фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Вторым важным исследованием, которое расширило показания для применения T-DM1, стало KATHERINE [17]. В исследование были включены 1486 пациентов с диагностированным раком молочной железы, у которых не было полного регресса после неoadъювантной терапии и которые были рандомизированы для лечения T-DM1 или трастузумабом. Оказалось, что трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 88,3% у пациентов, получавших T-DM1, и 77,0% – трастузумаб (HR=0,51).

Таким образом, препарат в настоящее время рекомендуется как на этапе диссеминированного процесса, так и адъювантно.

### Энфортумаб ведотин

Энфортумаб ведотин, также известный как ASG-22ME, одобрен FDA для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком. Он состоит из полностью человеческого антинектин-4 IgG1 каппа моноклонального антитела (AGS-22C3), связанного с цитостатиком MMAE через протеазно-растворимый линкер (MC-VC-PABC) и имеет средний DAR приблизительно 3,8.

Нектин-4 – это трансмембранный белок, принадлежащий к семейству нектинов, который играет важную роль в клеточной пролиферации, миграции и адгезии [11]. Было обнаружено, что он экспрессируется во многих злокачественных опухолях, в том числе в уротелиальной карциноме. При иммуногистохимическом анализе в 60% образцов опухолей мочевого пузыря наблюдалось выраженное окрашивание, в то время как в нормальной ткани окрашивание, как известно, ограничено. Энфортумаб ведотин – первое и пока единственное конъюгат-связанное моноклональное антитело, одобренное FDA и имеющее мишенью нектин-4. Основанием для того, чтобы рекомендовать его в клиническую практику, послужило открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы EV-301 [19].

В исследовании EV-301 были включены 608 пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших ранее ингибиторы PD-1 или PD-L1 и химиотерапию на основе платины. Рандомизация предполагала разделение на две группы: энфортумаб ведотин (1,25 мг/кг) или монокимиотерапия (доцетаксел, паклитаксел или винфлунин). Как показал анализ, пациенты, по-

лучавшие энфортумаб ведотин, имели время до прогрессирования достоверно больше, чем получавшие химиотерапию (5,6 против 3,7 мес.,  $p < 0,001$ ); также оказалась достоверно выше общая выживаемость (12,9 против 9,0 мес.,  $p = 0,001$ ). Побочные эффекты  $\geq 3$  ст. наблюдались одинаково часто в обеих группах. В группе энфортумаб ведотина нежелательные явления были представлены макулопапулезной сыпью (7,4%), усталостью (6,4%) и снижением количества нейтрофилов (6,1%).

### Фам-трастузумаб дерукстекан

Фам-трастузумаб дерукстекан, также известный как DS-8201 или T-DXd, является HER2-направленным КМА для лечения пациенток с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, которые получили две или более предшествующих линий анти-HER2 терапии. Препарат состоит из гуманизированного антитела HER2 (трастузумаб), конъюгированного с новым ингибитором топоизомеразы I (DXd) через ферментативно-расщепляемый линкер на основе тетрапептида со средним DAR 7-8. DXd обладает большей противоопухолевой активностью, чем SN-38 – активный метаболит иринотекана [11].

Важным достоинством фам-трастузумаб дерукстекана является тетрапептидный линкер, полученный на основе новой технологии и способный длительно сохранять стабильность в плазме крови, что минимизирует риски системной токсичности.

В 2019 г. фам-трастузумаб дерукстекан был одобрен FDA на основании положительных результатов II фазы DESTINY-Breast01 [20]. В исследование были включены 184 пациентки с HER2-положительным, нерезектабельным и/или метастатическим РМЖ, которые получили две или более линии анти-HER2 терапии. Частота регресса опухоли при дозе 5,4 мг/кг оказалась неожиданно высокой и составила 60,3%, в том числе полных регрессов – 4,3% и частичных регрессов – 56%. Медиана продолжительности ответа превысила 1 год (!!!) и составила 14,8 мес. Наиболее распространенными токсическими реакциями  $\geq 3$  ст. были: нейтропения (20,7%), анемия (8,7%), тошнота (7,6%), лейкопения (6,5%), лимфопения (6,5%) и слабость (у 6,0%).

В исследовании DESTINY-Breast03 [21] проводилось сравнение эффективности фам-трастузумаб дерукстекана и T-DM1. Для этого было рандомизировано 524 пациентки с HER2 + диссеминированным раком молочной железы, ранее получавших лечение трастузумабом и таксанами. Частота лечебных эффектов в исследуемом КМА составила 79,7%, тогда как в группе T-DM1 – только 34,2% ( $p < 0,001$ ). К 12-ти месяцам время до прогрессирования в группе фам-трастузумаб дерукстекана оказалось в 2 раза выше, чем у пациентов, получавших T-DM1 (75,8% и 34,1%,

$p < 0,001$ ). Общая выживаемость к этому времени также оказалась выше в группе КМА третьего поколения (94,1% и 85,9%,  $p < 0,007$ ).

Важной особенностью фам-трастузумаба дерукстекана оказалась его высокая эффективность при метастатическом поражении головного мозга, которое наблюдается у 30–50% больных HER2-положительным раком молочной железы. В исследовании TUXEDO-1 у пациенток с поражением головного мозга после локальной терапии и после применения трастузумаба и пертузумаба применение КМА позволило получить интракраниальный регресс в 73,3% случаев, в том числе полный у 13,3% и у 60% – частичный. При этом время до прогрессирования составило 14 мес.

Эффективность и безопасность фам-трастузумаб дерукстекана оценивалась также у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого с гиперэкспрессией или мутацией HER2 в исследовании DESTINY-Lung01 [22]. Объективный регресс опухоли был зарегистрирован у 55% больных. При этом медиана продолжительности ответа оставила 9,3 мес., а медиана продолжительности жизни – 17,8 мес. Нежелательные побочные реакции  $\geq 3$  ст. наблюдались у 46% больных; в том числе это были нейтропения (19%) и анемия (10%). Исследователи также обратили внимание на высокую легочную токсичность препарата у этой категории больных. Интерстициальная болезнь легких наблюдалась у 26% (23 из 91) больных, а два пациента умерли от этого осложнения.

Фам-трастузумаб дерукстекан оказался также эффективным при HER2-положительных опухолях других локализаций. Так, в исследовании DESTINY-Gastric01 изучалась его эффективность у больных HER2-положительным раком желудка, которые ранее получали стандартную терапию. Как показал анализ, частота объективных регрессов в группе КМА составила 51%, тогда как в контрольной на фоне химиотерапии второй линии – 14%. При этом время до прогрессирования (5,6 мес. и 3,5 мес.) и общая выживаемость (12,5 мес. и 8,4 мес.;  $p < 0,01$ ) также оказались выше в группе КМА. Нейтропения и анемия 3 ст. наблюдались у 51% и 38% больных. Также были зарегистрированы случаи интерстициальной легочной болезни у 12 из 125 больных (в том числе 1-2 ст. – 9 и 3-4 ст. – 3). По результатам этого исследования препарат был зарегистрирован FDA для больных раком желудка с HER2-положительной опухолью, резистентной к стандартной терапии [23].

Вызывают большой интерес исследования, показавшие эффективность фам-трастузумаб дерукстекана у пациентов раком молочной железы с низкой экспрессией HER2 (ИГХ – 1+ или ИГХ 2+/FISH-). При этом в исследовании DESTINY-Breast04 применение КМА увеличивало общую выживаемость пациентов как с гормонопозитивными (23,9 и 17,5 мес.;  $p < 0,0028$ ), так и гормононегативными опухолями (18,2 и 8,3 мес.;  $p < 0,001$ ).

## Сацитузумаб говитекан

Сацитузумаб говитекан, также известный как IMMU-132, представляет собой КМА, состоящее из гуманизированного моноклонального антитела, нацеленного на Tgp-2, конъюгированного с ингибитором топоизомеразы I (SN-38) с помощью гидролизуемого линкера (CL2A), и имеет средний DAR приблизительно 7,6. Tgp-2 – это 40-кДа гликопротеин, который играет роль преобразователя внутриклеточной передачи сигналов кальциевых каналов [11]. Гиперэкспрессия Tgp-2 наблюдается в большинстве солидных опухолей, включая трижды негативный рак молочной железы. Теоретически гиперэкспрессия этого рецептора связана с агрессивным течением и плохим прогнозом, что делает Tgp-2 идеальной терапевтической мишенью широкого спектра опухолей.

Важным достоинством сацитузумаб говитекана является CL2A, который позволяет увеличивать DAR до 7,6, что повышает эффективность препарата в целевых тканях.

В 2020 г. сацитузумаб говитекан получил ускоренное одобрение FDA для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим трижды негативным раком молочной железы, которые получили две или более линий системных терапий. Это решение было принято на основании результатов многоцентрового рандомизированного исследования ASCENT [24], в которое было включено 529 пациентов. Больные были рандомизированы на две группы: сацитузумаб говитекан (10 мг/кг) и монокхимиотерапия (капецитабином, эрибулином, винорелбином или гемцитабином). Частота объективных регрессов в группе КМА составила 35% (в том числе 4% полных) и химиотерапии – 5% (в том числе 1% полных). Медиана времени до прогрессирования у пациентов, получавших сацитузумаб говитекан, составила 5,6 мес. против 1,7 мес. у пациентов, получавших химиотерапию ( $p < 0,001$ ). Медиана общей выживаемости составила 12,1 месяцев в группе сацитузумаба говитекана и 6,7 месяцев в группе химиотерапии ( $p < 0,001$ ). Частота побочных эффектов сацитузумаба говитекана  $\geq 3$  ст. составила: нейтропении – 51%, лейкопении – 10%, диареи – 10%, анемии – 8% и фебрильной нейтропении – 6%.

## Цетуксимаб сароталокан

Цетуксимаб сароталокан, также известный как RM-1929, представляет собой новое КМА, состоящее из химерного моноклонального антитела против EGFR, цетуксимаба, конъюгированного с фотосенсибилизирующим красителем ближнего инфракрасного диапазона [11]. Среднее соотношение лекарство/антитело (DAR) в данном случае составляет 1,3–3,8.

EGFR интенсивно экспрессируется на поверхности многих солидных опухолей, включая плоскоклеточные карциномы головы и шеи, рак пищевода,

рак легких, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы и других. Для реализации противоопухолевого эффекта данное КМА после связывания с EGFR требует локального облучения красным лазером. Такой способ применения КМА использует не только опосредованную антителами адресную доставку для достижения высокой опухолевой специфичности, но и биофизический механизм лазерной активации, вызывающий селективную гибель раковых клеток без повреждения окружающих нормальных тканей.

В 2019 г. цетуксимаб сароталокан был одобрен Агентством по фармацевтике и медицинским устройствам (PMDA) Японии для лечения нерезектабельного местно-распространенного или рецидивирующего плоскоклеточного рака головы и шеи. Одобрение было принято на основании результатов открытого многоцентрового исследования фотоиммунотерапии RM-1929 фазы 1/2a [25]. В исследование было включено 30 пациентов, которым через 24 часа после введения цетуксимаба сароталокана проводилось локальное облучение красным нетепловым лазером. В результате у 28% больных был достигнут объективный регресс, в том числе у 14% полный. Медиана времени до прогрессирования и медиана общей выживаемости составили 5,7 мес. и 9,1 мес. соответственно. Наиболее распространенными побочными эффектами  $\geq 3$  ст. были: кожные реакции (18%), трещины и паронихии (12%), аллергические реакции (3,5%). На сегодняшний день цетуксимаб сароталокан одобрен только в Японии, однако проводится глобальное исследование III фазы [26].

## Диситамаб ведотин

Диситамаб ведотин, также известный как RC48, является третьим в списке анти-HER2 КМА и состоит из нового гуманизированного антитела анти-HER2 (гертузумаб), расщепляемого катепсином линкера и цитотоксического агента MMAE (производное ауристатины). DAR составляет 4. Гертузумаб имеет более высокое сродство к HER2 по сравнению с трастузумабом и показал высокую противоопухолевую активность на животных моделях [11].

В 2021 г. диситамаб ведотин был условно одобрен Национальным управлением медицинских препаратов (NMPA) Китая для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим HER2+ раком желудка, получивших не менее 2-х линий системной химиотерапии. Решение было принято на основании результатов клинического исследования RC48-C008 [27].

Это исследование II фазы, в котором приняли участие 127 пациентов с гистологически подтвержденным раком желудка или желудочно-пищеводного перехода, с HER2-гиперэкспрессией после  $\geq 2$  предшествующих системных линий лечения. В ходе исследования пациенты получали диситамаб ведотин (2,5 мг/кг). Анализ показал, что частота объективных



регрессов составила 18,1%, а время до прогрессирования и общая выживаемость 3,8 мес. и 7,6 мес. соответственно. Побочные реакции 3 ст. наблюдались у 32% больных и преимущественно были обусловлены гематологической токсичностью (нейтропения – 14,4% и анемия – 5,6%).

Кроме того, препарат зарегистрирован в Китае для лечения HER2-позитивного местно-распространенного или метастатического уротелиального рака, прогрессирующего после платиносодержащей химиотерапии. В исследовании фазы II RC48-C005 [28] было включено 64 пациента, которые получали диситамаб ведотин (2 мг/кг). Частота объективных регрессов составила 55,6% (5/9), 50,0% (21/20) и 30,8% (4/13) у пациентов, получивших 1 линию, 2 линии и  $\geq 3$  линий лечения соответственно.

### Тизотумаб ведотин

Тизотумаб ведотин – КМА, которое содержит полностью гуманизованное МКА, связывающееся с тканевым фактором, расщепляемый линкер mc-VC-PAVC и антимиотический агент MMAE и со средним DAR 4 [11].

Тканевый фактор играет важную роль в опухолевом росте, ангиогенезе и метастазировании. Его гиперэкспрессия обнаружена в некоторых солидных опухолях. Показано, что в механизме действия тизотумаба ведотина помимо прямого цитостатического действия реализуются также байстендеровский эффект, ADCC и CDC.

В 2021 г. FDA одобрила применение тизотумаба ведотина для пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с прогрессированием заболевания после химиотерапии. Решение было принято на основании результатов исследования II фазы innovaTV 204 [29], в которое была включена 101 пациентка. Тизотумаб ведотин назначался в дозе 2 мг/кг каждый 21 день до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности. Частота объективных регрессов составила 24% с медианой продолжительности ответа 8,3 месяца. У 28% пациентов наблюдались нежелательные явления 3-й или более степени, включая нейтропению (3%), усталость (2%), язвенный кератит (2%) и периферические нейропатии (2%).

### Механизмы резистентности к конъюгат-связанным МКА

Резистентность является значимой проблемой при использовании КМА, как может быть и со всеми противоопухолевыми терапевтическими препаратами [15]. Механизмы резистентности сложны и зависят от различных факторов, связанных с отдельными компонентами препарата, либо с механизмом противоопухолевого действия цитостатика. Так, связыванию антитела с антигеном-мишенью может препятствовать потеря экспрессии антигена или

мутации в антигене, влияющие на его распознавание моноклональным антителом [30].

На сегодняшний день известны следующие механизмы резистентности:

- 1) нарушение связывания КМА с антигеном-мишенью в результате потери экспрессии антигена или мутаций в антигене;
- 2) дефекты пути интернализации и снижение трафика на клеточной поверхности;
- 3) нарушение деградации КМА в лизосомах вследствие снижения протеолитической или окислительной функции лизосом или потери экспрессии лизосомального транспортера, ингибирующего высвобождение цитотоксической полезной нагрузки лизосом в цитоплазму;
- 4) цитоплазматические факторы;
- 5) повышенная активность гена множественной лекарственной резистентности (MDR);
- 6) нарушение механизмов апоптоза.

### Перспективные направления развития КМА

- использование биспецифических антител;
- соединение с разными фрагментами одного антигена;
- одновременное соединение с разными антигенами;
- HER2 и LAMP-3 (Lysosomal Associated Membrane Protein 3) – улучшение лизосомальной агрегации;
- одновременная нагрузка базисного антитела двумя цитостатиками с разным механизмом действия;
- использование «нестандартного» Ig в одной из цепей, к которой фиксирован цитостатик (в этом случае меньше удельный вес и наблюдается лучшая пенетрация в ткани);
- использование не цитостатиков, а таргетных и иммуномодулирующих препаратов;
- mirzotamab clezutocla, нацеленный на B7-H3, в котором используются новые ингибиторы BCL-XL – они способствуют апоптозу раковых клеток;
- toll-like receptor (TLR) и стимуляторы агонистов генов интерферона (STING), которые активизируют иммунный ответ («холодные» опухоли → «горячие» опухоли);
- сочетание КМА с антителами, которые блокируют иммуносупрессию (ингибиторы контрольных точек);
- комбинирование КМА с ингибиторами контрольных точек или PARP-ингибиторами, или статинами;
- использование КМА для визуализации метастазов при ПЭТ-КТ.

### Заключение

Очевидно, что химиотерапия злокачественных опухолей достигла потолка своих возможностей. Бесспорно, это высокоэффективный метод, который



позволяет излечивать некоторые злокачественные новообразования или продлевать жизнь пациентов с диссеминированными опухолями, не говоря уже о том, чтобы улучшать ее качество. Между тем, химиотерапия имеет очень серьезный недостаток, связанный с неспецифичностью ее действия, и в силу этого – неизбежной высокой системной токсичностью, обуславливающей узость терапевтического окна. Специалисты понимали это давно, и идея «магической пули» была всегда в центре внимания врачебного сообщества, однако не было технологической воз-

можности получить препараты, соответствующие данной концепции. Появление КМА, с нашей точки зрения, является революционным событием, которое в ближайшее время изменит клиническую практику и, возможно, даже заменит стандартную химиотерапию. Очевидно и то, что возможности КМА полностью еще не реализованы, а препараты этой группы имеют существенные недостатки, однако уже сейчас убедительно доказано, что они высокоэффективны, умеренно токсичны, имеют широкое терапевтическое окно и оттого имеют большое будущее.

## Список литературы

1. Freysd'ottir J. Production of monoclonal antibodies // *Methods Mol Med.* – 2000. Vol. 40. – P. 267–279.
2. Nissim A., Chernaiovsky Y. Historical development of monoclonal antibody therapeutics // *Handb Exp Pharmacol.* – 2008; Vol. 181. – P. 3–18.
3. Riechmann L., Clark M., Waldmann H., Winter G. Reshaping human antibodies for therapy // *Nature.* – 1988. Vol. 332, № 6162. – P. 323–327.
4. James J.S., Dubs G. FDA approves new kind of lymphoma treatment // *Food and Drug Administration. AIDS Treat News.* – 1997. № 284. – P. 2–3.
5. Ortiz Hidalgo C. Immunohistochemistry in Historical Perspective: Knowing the Past to Understand the Present // *Methods Mol Biol.* – 2022. Vol. 2422. – P. 17–31.
6. Strebhardt K., Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress // *Nat Rev Cancer.* – 2008. Vol. 8, № 6. – P. 473–480.
7. Hendriks D., Choi G., de Bruyn M., Wiersma V.R., Bremer E. Antibody-Based Cancer Therapy: Successful Agents and Novel Approaches // *Int Rev Cell Mol Biol.* – 2017. Vol. 331. – P. 289–383.
8. Zabavi D., AlDeghathier D., O'Connell A., Weiner L.M. Enhancing antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: a strategy for improving antibody-based immunotherapy // *Antib Ther.* – 2018. Vol. 1, № 1. – P. 7–12.
9. Wei S.C., Duffy C.R., Allison J.P. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy // *Cancer Discov.* – 2018. Vol. 8, № 9. – P. 1069–1086.
10. Bakhtiar R. Antibody drug conjugates // *Biotechnol Lett.* – 2016. Vol. 38, № 10. – P. 1655–1664.
11. Fu Z., Li S., Han S., Shi C., Zhang Y. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy // *Signal Transduct Target Ther.* – 2022. Vol. 7, № 1. – P. 93.
12. Goldberg M.E., Djavadi-Ohanian L. Methods for measurement of antibody/antigen affinity based on ELISA and RIA // *Curr Opin Immunol.* – 1993. Vol. 5, № 2. – P. 278–281.
13. Gerber H.P., Sapra P., Loganzo F., May C. Combining antibody-drug conjugates and immune-mediated cancer therapy: What to expect? // *Biochem Pharmacol.* – 2016. Vol. 102. – P. 1–6.
14. Abubelwa Z., Alloghbi A., Nagasaka M. A comprehensive review on antibody-drug conjugates (ADCs) in the treatment landscape of non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Cancer Treat Rev.* – 2022. Vol. 106.
15. Hafeez U., Parakh S., Gan H.K., Scott A.M. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy // *Molecules.* – 2020. Vol. 25, № 20. – P. 4764.
16. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S., Blackwell K. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // *N Engl J Med.* – 2012. Vol. 367, № 19. – P. 1783–1791.
17. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H., Jacot W., Conlin A.K., Arce-Salinas C., Wapnir I.L., Jackisch C., DiGiovanna M.P., Fasching P.A., Crown J.P., Wülfing P., Shao Z., Rota Caremoli E., Wu H., Lam L.H., Tšesarowski D., Smitt M., Douthwaite H., Singel S.M., Geyer C.E. Jr. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2019. Vol. 380, № 7. – P. 617–628.
18. Vaklavas C., Forero-Torres A. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma // *Ther Adv Hematol.* – 2012. Vol. 3, № 4. – P. 209–225.
19. Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G.P., Loriot Y., Durán I., Lee J.L., Matsubara N., Vulsteke C., Castellano D., Wu C., Campbell M., Matsangou M., Petrylak D.P. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma // *N Engl J Med.* – 2021. Vol. 384, № 12. – P. 1125–1135.
20. Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K., Andre F., Iwata H., Ito Y., Tsurutani J., Sohn J., Denduluri N., Perrin C., Aogi K., Tokunaga E., Im S.A., Lee K.S., Hurvitz S.A., Cortes J., Lee C., Chen S., Zhang L., Shabidi J., Yver A., Krop I. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2020. Vol. 382, № 7. – P. 610–621.

21. Cortés J., Kim S.B., Chung W.P., Im S.A., Park Y.H., Hegg R., Kim M.H., Tseng L.M., Petry V., Chung C.F., Iwata H., Hamilton E., Curigliano G., Xu B., Huang C.S., Kim J.H., Chiu J.W.Y., Pedrini J.L., Lee C., Liu Y., Cathcart J., Bako E., Verma S., Hurvitz S.A. DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2022. Vol. 386, № 12. – P. 1143–1154.
22. Li B.T., Smit E.F., Goto Y., Nakagawa K., Udagawa H., Mazières J., Nagasaka M., Bazhenova L., Saltos A.N., Felip E., Pacheco J.M., Pérol M., Paz-Ares L., Saxena K., Shiga R., Cheng Y., Acharyya S., Vitazka P., Shabidi J., Planchard D., Jänne P.A. DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2022. Vol. 386, № 3. – P. 241–251.
23. Saitara K., Bang Y.J., Iwasa S., Sugimoto N., Ryu M.H., Sakai D., Chung H.C., Kawakami H., Yabusaki H., Lee J., Saito K., Kawaguchi Y., Kamio T., Kojima A., Sugihara M., Yamaguchi K. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer // *N Engl J Med.* – 2020. Vol. 382, № 25. – P. 2419–2430.
24. Bardia A., Hurvitz S.A., Tolane S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brufsky A., Sardesai S.D., Kalinsky K., Zelnak A.B., Weaver R., Traina T., Dalenc F., Aftimos P., Lynce F., Diab S., Cortés J., O'Shaughnessy J., Diéras V., Ferrario C., Schmid P., Carey L.A., Gianni L., Piccart M.J., Loibl S., Goldenberg D.M., Hong Q., Olivo M.S., Itri L.M., Rugo H.S. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2021. Vol. 384, № 16. – P. 1529–1541.
25. Cognetti D.M., Johnson J.M., Curry J.M., Kochuparambil S.T., McDonald D., Mott F., Fidler M.J., Stenson K., Vasan N.R., Razaq M.A., Campana J., Ha P., Mann G., Ishida K., Garcia-Guzman M., Biel M., Gillenwater A.M. Phase 1/2a, open-label, multicenter study of RM-1929 photoimmunotherapy in patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma. // *Head Neck.* – 2021. Vol. 43, № 12. – P. 3875–3887.
26. Nakano K. Progress of molecular targeted therapy for head and neck cancer in clinical aspects // *Mol Biomed.* – 2021. Vol. 2, № 1. – P. 15.
27. Peng Z., Liu T., Wei J., Wang A., He Y., Yang L., Zhang X., Fan N., Luo S., Li Z., Gu K., Lu J., Xu J., Fan Q., Xu R., Zhang L., Li E., Sun Y., Yu G., Bai C., Liu Y., Zeng J., Ying J., Liang X., Xu N., Gao C., Shu Y., Ma D., Dai G., Li S., Deng T., Cui Y., Fang J., Ba Y., Shen L. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study // *Cancer Commun (Lond).* – 2021. Vol. 41, № 11. – P. 1173–1182.
28. Sheng X., Yan X., Wang L., Shi Y., Yao X., Luo H., Shi B., Liu J., He Z., Yu G., Ying J., Han W., Hu C., Ling Y., Chi Z., Cui C., Si L., Fang J., Zhou A., Guo J. Open-label, Multicenter, Phase II Study of RC48-ADC, a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma // *Clin Cancer Res.* – 2021. Vol. 1, № 27. – P. 43–51.
29. Coleman R.L., Lorusso D., Gennigens C., González-Martín A., Randall L., Cibula D., Lund B., Woelber L., Pignata S., Forget F., Redondo A., Vindelov S.D., Chen M., Harris J.R., Smith M., Nicacio L.V., Teng M.S.L., Laenen A., Rangwala R., Manso L., Mirza M., Monk B.J., Vergote I. innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 Collaborators. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study // *Lancet Oncol.* – 2021. Vol. 22, № 5. – P. 609–619.
30. Panowski S., Bhakta S., Raab H., Polakis P., Jumutula J.R. Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy // *MAbs.* – 2014. Vol. 6, № 1. – P. 34–45.
31. Agarwal P., Bertozzi C.R. Site-specific antibody-drug conjugates: the nexus of bioorthogonal chemistry, protein engineering, and drug development // *Bioconjug Chem.* – 2015. Vol. 26, № 2. – P. 176–192.
32. Dorywalska M., Dushin R., Moine L., Farias S.E., Zhou D., Navaratnam T., Lui V., Hasa-Moreno A., Casas M.G., Tran T.T., Delaria K., Liu S.H., Foletti D., O'Donnell C.J., Pons J., Shelton D.L., Rajpal A., Strop P. Molecular Basis of Valine-Citrulline-PABC Linker Instability in Site-Specific ADCs and Its Mitigation by Linker Design // *Mol Cancer Ther.* – 2016. Vol. 15, № 5. – P. 958–970.
33. Yurkovetskiy A.V., Yin M., Bodyak N., Stevenson C.A., Thomas J.D., Hammond C.E., Qin L., Zhu B., Gumerov D.R., Ter-Ovanesyan E., Uttard A., Lowinger T.B. A Polymer-Based Antibody-Vinca Drug Conjugate Platform: Characterization and Preclinical Efficacy // *Cancer Res.* – 2015. Vol. 75, № 16. – P. 3365–3372.

## References

1. Freysd'ottir J. Production of monoclonal antibodies. *Methods Mol Med.* 2000; 40:267-79. Doi: 10.1385/1-59259-076-4:267. PMID: 21337095.
2. Nissim A., Chernajovskiy Y. Historical development of monoclonal antibody therapeutics. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; (181): 3-18. Doi: 10.1007/978-3-540-73259-4\_1. PMID: 18071939.
3. Riechmann L., Clark M., Waldmann H., Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature.* 1988 Mar 24; 332(6162): 323-7. Doi: 10.1038/332323a0. PMID: 3127726.
4. James J.S., Dubs G. FDA approves new kind of lymphoma treatment. *Food and Drug Administration. AIDS Treat News.* 1997 Dec 5; (284): 2-3. PMID: 11364912.
5. Ortiz Hidalgo C. Immunohistochemistry in Historical Perspective: Knowing the Past to Understand the Present. *Methods Mol Biol.* 2022; 2422: 17-31. Doi: 10.1007/978-1-0716-1948-3\_2. PMID: 34859396.
6. Strebhardt K., Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer.* 2008 Jun; 8(6): 473-80. Doi: 10.1038/nrc2394. Epub 2008 May 12. PMID: 18469827.

7. Hendriks D., Choi G., de Bruyn M., Wiersma V.R., Bremer E. Antibody-Based Cancer Therapy: Successful Agents and Novel Approaches. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2017; 331: 289-383. Doi: 10.1016/bs.ircmb.2016.10.002. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28325214.
8. Zabavi D., AlDeghbaither D., O'Connell A., Weiner L.M. Enhancing antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: a strategy for improving antibody-based immunotherapy. *Antib Ther.* 2018 Jun 24; 1(1): 7-12. Doi: 10.1093/abt/tby002. PMID: 33928217; PMCID: PMC7990127.
9. Wei S.C., Duffy C.R., Allison J.P. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 2018 Sep; 8(9): 1069-1086. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0367. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30115704.
10. Bakhtiar R. Antibody drug conjugates. *Biotechnol Lett.* 2016 Oct; 38(10): 1655-64. Doi: 10.1007/s10529-016-2160-x. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27334710.
11. Fu Z., Li S., Han S., Shi C., Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Mar 22; 7(1): 93. Doi: 10.1038/s41392-022-00947-7. PMID: 35318309; PMCID: PMC8941077.
12. Goldberg M.E., Djavadi-Ohaniance L. Methods for measurement of antibody/antigen affinity based on ELISA and RIA. *Curr Opin Immunol.* 1993 Apr; 5(2): 278-81. Doi: 10.1016/0952-7915(93)90018-n. PMID: 8507406.
13. Gerber H.P., Sapra P., Loganzo F., May C. Combining antibody-drug conjugates and immune-mediated cancer therapy: What to expect? *Biochem Pharmacol.* 2016 Feb 15; 102: 1-6. Doi: 10.1016/j.bcp.2015.12.008. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26686577.
14. Abubelwa Z., Alloghbi A., Nagasaka M. A comprehensive review on antibody-drug conjugates (ADCs) in the treatment landscape of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Treat Rev.* 2022 May; 106: 102393. Doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102393. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35472631.
15. Hafeez U., Parakh S., Gan H.K., Scott A.M. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules.* 2020 Oct 16; 25(20): 4764. Doi: 10.3390/molecules25204764. PMID: 33081383; PMCID: PMC7587605.
16. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S., Blackwell K. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8; 367(19): 1783-91. Doi: 10.1056/NEJMoa1209124. Epub 2012 Oct 1. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013 Jun 20; 368(25):2442. PMID: 23020162; PMCID: PMC5125250.
17. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H., Jacot W., Conlin A.K., Arce-Salinas C., Wapnir I.L., Jackisch C., DiGiovanna M.P., Fasching P.A., Crown J.P., Wülfing P., Shao Z., Rota Caremoli E., Wu H., Lam L.H., Tesarowski D., Smit M., Douthwaite H., Singel S.M., Geyer C.E. Jr. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14; 380(7): 617-628. Doi: 10.1056/NEJMoa1814017. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516102.
18. Vaklavas C., Forero-Torres A. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2012 Aug; 3(4): 209-25. Doi: 10.1177/2040620712443076. PMID: 23606932; PMCID: PMC3627331.
19. Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G.P., Loriot Y., Durán I., Lee J.L., Matsubara N., Vulsteke C., Castellano D., Wu C., Campbell M., Matsangou M., Petrylak D.P. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25; 384(12): 1125-1135. Doi: 10.1056/NEJMoa2035807. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33577729; PMCID: PMC8450892.
20. Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K., Andre F., Iwata H., Ito Y., Tsurutani J., Sohn J., Denduluri N., Perrin C., Aogi K., Tokunaga E., Im S.A., Lee K.S., Hurvitz S.A., Cortes J., Lee C., Chen S., Zhan L., Shabidi J., Yver A., Krop I. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13; 382(7): 610-621. Doi: 10.1056/NEJMoa1914510. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31825192; PMCID: PMC7458671.
21. Cortés J., Kim S.B., Chung W.P., Im S.A., Park Y.H., Hegg R., Kim M.H., Tseng L.M., Petry V., Chung C.F., Iwata H., Hamilton E., Curigliano G., Xu B., Huang C.S., Kim J.H., Chiu J.W.Y., Pedrini J.L., Lee C., Liu Y., Cathcart J., Bako E., Verma S., Hurvitz S.A. DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24; 386(12): 1143-1154. Doi: 10.1056/NEJMoa2115022. PMID: 35320644.
22. Li B.T., Smit E.F., Goto Y., Nakagawa K., Udagawa H., Mazières J., Nagasaka M., Bazhenova L., Saltos A.N., Felip E., Pacheco J.M., Pérol M., Paz-Ares L., Saxena K., Shiga R., Cheng Y., Acharyya S., Vitazka P., Shabidi J., Planchard D., Jänne P.A. DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jan 20; 386(3): 241-251. Doi: 10.1056/NEJMoa2112431. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534430; PMCID: PMC9066448.
23. Shitara K., Bang Y.J., Iwasa S., Sugimoto N., Ryu M.H., Sakai D., Chung H.C., Kawakami H., Yabusaki H., Lee J., Saito K., Kawaguchi Y., Kamio T., Kojima A., Sugibara M., Yamaguchi K. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18; 382(25): 2419-2430. Doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29. PMID: 32469182.
24. Bardia A., Hurvitz S.A., Tolanev S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brufsky A., Sardesai S.D., Kalinsky K., Zelnak A.B., Weaver R., Traina T., Dalenc F., Aftimos P., Lynce F., Diab S., Cortés J., O'Shaughnessy J., Diéras V., Ferrario C., Schmid P., Carey L.A., Gianni L., Piccart M.J., Loibl S., Goldenberg D.M., Hong Q., Olivo M.S., Itri L.M., Rugo H.S. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22; 384(16): 1529-1541. Doi: 10.1056/NEJMoa2028485. PMID: 33882206.



25. Cognetti D.M., Johnson J.M., Curry J.M., Kochuparambil S.T., McDonald D., Mott F., Fidler M.J., Stenson K., Vasan N.R., Razaq M.A., Campana J., Ha P., Mann G., Isbida K., Garcia-Guzman M., Biel M., Gillenwater A.M. Phase 1/2a, open-label, multicenter study of RM-1929 photoimmunotherapy in patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021 Dec; 43(12): 3875-3887. Doi: 10.1002/hed.26885. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34626024; PMCID: PMC9293150.
26. Nakano K. Progress of molecular targeted therapy for head and neck cancer in clinical aspects. *Mol Biomed*. 2021 May 30; 2(1): 15. Doi: 10.1186/s43556-021-00032-5. PMID: 35006440; PMCID: PMC8607362.
27. Peng Z., Liu T., Wei J., Wang A., He Y., Yang L., Zhang X., Fan N., Luo S., Li Z., Gu K., Lu J., Xu J., Fan Q., Xu R., Zhang L., Li E., Sun Y., Yu G., Bai C., Liu Y., Zeng J., Ying J., Liang X., Xu N., Gao C., Shu Y., Ma D., Dai G., Li S., Deng T., Cui Y., Fang J., Ba Y., Shen L. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study. *Cancer Commun (Lond)*. 2021 Nov; 41(11): 1173-1182. Doi: 10.1002/cac2.12214. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34665942; PMCID: PMC8626607.
28. Sheng X., Yan X., Wang L., Shi Y., Yao X., Luo H., Shi B., Liu J., He Z., Yu G., Ying J., Han W., Hu C., Ling Y., Chi Z., Cui C., Si L., Fang J., Zhou A., Guo J. Open-label, Multicenter, Phase II Study of RC48-ADC, a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2021 Jan 1; 27(1): 43-51. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2488. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33109737.
29. Coleman R.L., Lorusso D., Gennigens C., González-Martín A., Randall L., Cibula D., Lund B., Woelber L., Pignata S., Forget F., Redondo A., Vindeløv S.D., Chen M., Harris J.R., Smith M., Nicacio L.V., Teng M.S.L., Laenen A., Rangwala R., Manso L., Mirza M., Monk B.J., Vergote I. innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 Collaborators. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021 May; 22(5): 609-619. Doi: 10.1016/S1470-2045(21)00056-5. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33845034.
30. Panowski S., Bhakta S., Raab H., Polakis P., Junutula J.R. Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy. *MAbs*. 2014 Jan-Feb; 6(1): 34-45. Doi: 10.4161/mabs.27022. PMID: 24423619; PMCID: PMC3929453.
31. Agarwal P., Bertozzi C.R. Site-specific antibody-drug conjugates: the nexus of bioorthogonal chemistry, protein engineering, and drug development. *Bioconjug Chem*. 2015 Feb 18; 26(2): 176-92. Doi: 10.1021/bc5004982. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25494884; PMCID: PMC4335810.
32. Dorywalska M., Dushin R., Moine L., Farias S.E., Zhou D., Navaratnam T., Lui V., Hasa-Moreno A., Casas M.G., Tran T.T., Delaria K., Liu S.H., Foletti D., O'Donnell C.J., Pons J., Shelton D.L., Rajpal A., Strop P. Molecular Basis of Valine-Citrulline-PABC Linker Instability in Site-Specific ADCs and Its Mitigation by Linker Design. *Mol Cancer Ther*. 2016 May; 15(5): 958-70. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-1004. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26944918.
33. Yurkovetskiy A.V., Yin M., Bodyak N., Stevenson C.A., Thomas J.D., Hammond C.E., Qin L., Zhu B., Gumerov D.R., Ter-Ovanesyan E., Uttard A., Lowinger T.B. A Polymer-Based Antibody-Vinca Drug Conjugate Platform: Characterization and Preclinical Efficacy. *Cancer Res*. 2015 Aug 15; 75(16): 3365-72. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0129. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26113086.



Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения «Санкт-  
Петербургский клинический  
научно-практический  
центр специализированных  
видов медицинской помощи  
(онкологический)»

(Санкт-Петербург, Россия)

# ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИЕ ЛИМФОЦИТЫ – ОТ ТЕОРИИ К РЕАЛЬНОСТИ

Н.М. Волков

## TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES – FROM THEORY TO REAL PRACTICE

**Н.М. Волков**

Кандидат медицинских наук, врач первой квалификационной категории,  
начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля  
ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)».  
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

**N.M. Volkov**

Candidate of Medicine, Head of chemotherapy and radiotherapy departments St. Petersburg  
Clinical Research Center of specialized types of medical care (Oncology).  
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya ul., 68a, Lit. A.

Изучение адоптивной терапии инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (ИОЛ) берет начало еще с 1980-х гг. Хотя отдельные работы показывали весьма высокую эффективность метода как при меланоме, так и при других опухолях, высокая стоимость, сложность и возможность применения только в академических центрах до сих пор не позволяли получить полноценные проспективные данные, достаточные для введения данного вида терапии в клиническую практику. Наконец, в 2022 г. были представлены данные исследования III фазы, доказавшего значимость терапии ИОЛ в лечении меланомы и даже преимущество метода по сравнению со стандартной иммунотерапией. В данной лекции приводится обзор принципов адоптивной терапии с применением ИОЛ и перспектив ее дальнейшего развития.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, адоптивная терапия, T-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль лимфоциты, меланома, злокачественные опухоли.

Adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) has been studied since 1980s. Although some trials showed very high efficacy in melanoma and other tumors no enough data were available for approval of the method perhaps due to the cost, complexity and reproducibility limited to academic centers. Last year the results of prospective phase III trial comparing TIL therapy to standard immunotherapy for melanoma were reported which proved the efficacy and even superiority of the method. This paper reviews the principles of adoptive TIL therapy and the perspectives for further development.

**Key words:** immunotherapy, adoptive therapy, T-lymphocyte, tumor-infiltrating lymphocytes, melanoma, malignant tumors.

С развитием представлений о механизмах противоопухолевого иммунитета, а также развитием биотехнологий наблюдается и расширение возможностей терапевтического влияния на иммунную систему с целью достижения контроля над злокачественным процессом. Если более ста лет назад история иммунотерапии опухолей начиналась с неспецифической вакцинации и использования инфекционных агентов с целью

активации иммунного ответа, то в настоящее время в нашем арсенале появилось множество инструментов использования собственных защитных механизмов организма для борьбы с злокачественными новообразованиями, основанных на глубоком понимании физиологии иммунной системы. На сегодняшний день ответственным за противоопухолевый иммунитет считается в первую очередь клеточное звено иммунной системы [1], из чего логически вытекает идея использования собственно самих клеток этой системы с лечебной целью. Клеточные методы иммунотерапии также называют в литературе «адоптивной» терапией (от английского слова adopt – усыновлять, принимать, усваивать, заимствовать). Подразумевается, что организм пациента принимает или заимствует какой-либо компонент клеточного звена иммунной системы извне. Для клеточной иммунотерапии используются культивированные ex vivo дендритные клетки, натуральные киллеры, Т-лимфоциты.

На сегодняшний день лишь единичные методы адоптивной терапии одобрены к клиническому применению. Так, в США зарегистрирована вакцина «Sipuleucel-T», представляющая собой аутологичные дендритные клетки, нагруженные в качестве антигена простатической кислотой фосфатазой. При мало-симптомном резистентном к кастрации раке предстательной железы применение вакцины в исследовании III фазы позволило увеличить общую выживаемость больных на 4 месяца [3].

Еще один метод клеточной терапии стремительно развился ввиду его высочайшей эффективности при лимфобластных лейкозах и В-клеточных лимфомах. Это адоптивная иммунотерапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором [2]. Метод является принципиально новым в онкологии и называется первым методом генной терапии в противоопухолевом лечении. Суть подхода заключается в генной модификации аутологичных Т-лимфоцитов с целью сообщения им желаемой способности распознавать определенные антигены – внесении химерных рецепторов (ХАР; в зарубежной литературе – CAR, chimeric antigen receptor). Эти рецепторы представляют собой генно-инженерные конструкции, состоящие из одноцепочечных переменных цепей антитела, определяющих специфичность распознавания антигена, фрагментов Т-клеточного рецептора и сигнальных доменов ко-стимулирующих рецепторов, которые способствуют экспансии и активации клона Т-лимфоцитов в организме [3]. Особенностью химерных рецепторов является способность распознавать молекулы на поверхности клеток без участия главного комплекса гистосовместимости – в отличие от естественного Т-клеточного рецептора.

Исследованиями терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к CD19 – антигену В-клеток,

экспрессируемому клетками лимфом, хронического лимфолейкоза и острого лимфобластного лейкоза, уделялось особое внимание с 2013 г., когда журнал Science объявил иммунотерапию опухолей прорывом года и в качестве одного из основных достижений, явившихся основанием для этого, назвал именно эти разработки [4]. Наконец, в 2017 г. методика была одобрена к клиническому применению Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами (FDA) США. Были зарегистрированы сразу 2 препарата: «Тизадженлеклюсел» (Tisagenlecleucel) для лечения острого В-клеточного лимфобластного лейкоза и «Аксикабтаджен сайлолюсел» (Axicabtagene ciloleucel) для лечения В-клеточной крупноклеточной лимфомы.

«Тизадженлеклюсел» был зарегистрирован на основании результатов одорукавного исследования II фазы при рецидивирующем и рефрактерном остром лимфобластном лейкозе у детей и молодых пациентов. При использовании стандартных методов лекарственной терапии в этой ситуации удается достичь ремиссии только в 20–30% случаев [5, 6]. Применение же одной инфузии нового препарата привело к ремиссии в течение 3-х месяцев у 52 (82%) из 63 больных, причем у 75% пациентов отсутствовал рецидив через 6 месяцев от введения препарата [7]. Эти результаты являются несомненным успехом в лечении больных данной патологией, когда эффективность самых агрессивных химиотерапевтических подходов неудовлетворительна.

Другой препарат, «Аксикабтаджен сайлолюсел», также представляющий собой аутологичные Т-лимфоциты, культивированные in vitro и трансфицированные генетической конструкцией, кодирующей химерный рецептор к CD19, исследовался при диффузной В-клеточной крупноклеточной, первично-медиастинальной и трансформированной фолликулярной лимфоме у пациентов с резистентностью к стандартным режимам химиотерапии (2/3 пациентов получили не менее 3-х линий терапии). Проведение адоптивной терапии позволило достичь объективного ответа у 82% больных, причем у 54% получен полный регресс. При медиане наблюдения 15,4 мес. у 40% больных сохранялся полный ответ. Острый синдром выброса цитокинов и нейротоксичность 3-й и более степени были отмечены у 13% и 28% пациентов соответственно [8].

Совершенно очевидно, что Т-клетки, модифицированные ХАР – крайне мощный инструмент уничтожения клеток-мишеней, но здесь имеет ключевое значение выбор мишени. CD19 оказался очень удачной мишенью лишь благодаря тому, что существуют способы заместительной терапии, и организм может существовать без CD19-позитивных клеток. Продолжается поиск других «удачных» мишеней для ХАР, но таких прорывов, как с CD19, на сегодняшний день пока не наблюдается.

В 2022 г. значимым событием стала публикация результатов клинического исследования III фазы, изучавшего эффективность терапии аутологичными инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (ИОЛ) при меланоме в сравнении со стандартной терапией ипилимумабом [9]. Этот результат был одним из самых долгожданных в истории иммунотерапии опухолей, так как адоптивная терапия ИОЛ была разработана еще в 1980-е гг. С тех пор появились и прочно вошли в практику ингибиторы иммунных контрольных точек, которые произвели настоящую революцию в онкологии, а вот проспективные данные о применении ИОЛ, позволяющие оценить их потенциальную роль в практической медицине, появились только сейчас.

T-лимфоциты – клетки обладающие способностью при помощи T-клеточного рецептора специфически распознавать антигены, презентируемые на поверхности клеток в комплексе с молекулами МНС. Если не углубляться в подробности, T-лимфоциты подразделяются на CD8+ эффекторные (T-лимфоциты киллеры), рецепторы которых обладают сродством к антигенам, представленным с МНС-I на клетках-мишенях, и CD4+ T-лимфоциты хэлперы (помощники), распознающие антигены, представленные с МНС-II на поверхности антиген-презентирующих клеток. Как явствует из самих названий, первые функционально ответственны за уничтожение патологических клеток и выполняют эту задачу, секретирруя перфорины и гранзимы, нарушающие мембранный аппарат клетки и внутриклеточные структуры. Вторые же осуществляют регуляторную функцию, причем в зависимости от подтипа (Th1, Th2, Treg) могут как активировать клеточный либо гуморальный иммунный ответ, так и выполнять супрессорную функцию.

Еще в 1980-е гг. было открыто, что в опухолях присутствуют T-лимфоциты, способные распознавать злокачественные клетки. Противоопухолевая эффективность культивированных *in vitro* T-лимфоцитов, специфически распознающих опухоль, выделенных как из периферической крови мышей, так и из ткани перевиваемых опухолей, была показана на мышинных моделях [9]. При этом оказалось, что применение T-лимфоцитов с ИЛ-2 позволяло добиться регресса микрометастазов, но было бессильно в борьбе с макрометастазами. Модификация методики с введением цитостатиков перед инфузией клеток с целью лимфодеплеции сделала возможным уничтожение и макрометастазов.

Впервые инфильтрирующие опухоль T-лимфоциты при меланоме применила в 1988 г. группа ученых под руководством S. Rosenberg в хирургическом подразделении Национального противоракового института США. Там же была осуществлена и большая часть последующих исследований в области T-клеточной терапии [10]. Иммунные клетки получали путем ферментативной диссоциации фрагментов опухоли, культивировали *ex vivo* в среде с высокой концент-

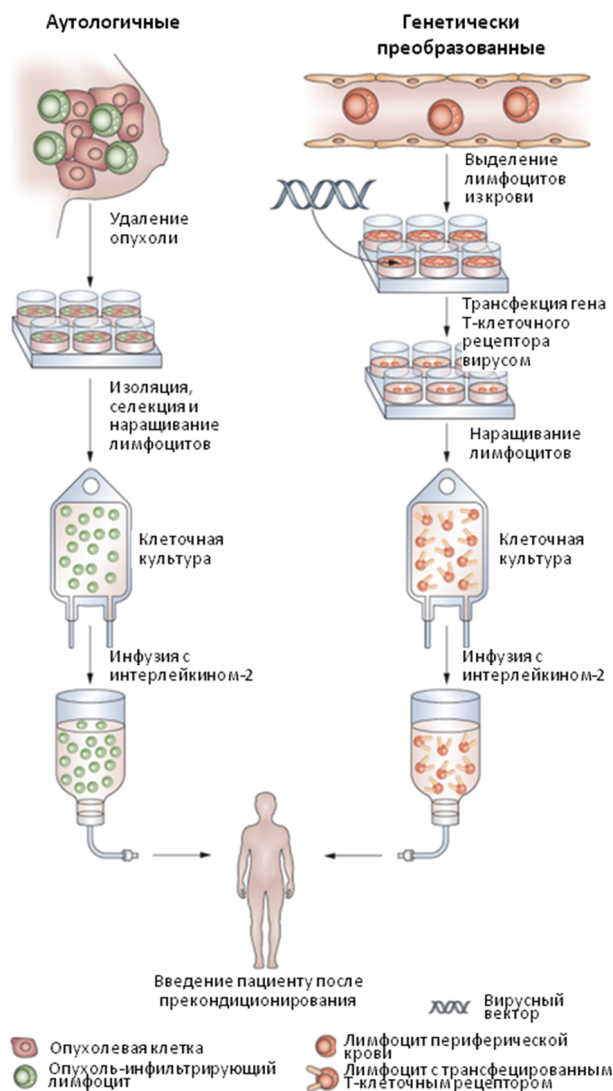


Рис. 1. Схематическое изображение алгоритма приготовления T-лимфоцитов для адоптивной иммунотерапии (из [11])

рацией интерлейкина-2, отбирали T-лимфоциты, непосредственно специфически распознающие опухоль, и наращивали количество активированных эффекторных клеток (Рис. 1). На сегодняшний день, по сообщениям ведущих исследовательских центров, весь процесс приготовления ИОЛ занимает около 4-6-ти недель.

Первые работы проводились без применения лимфодеплеции цитостатиками и, хотя частота объективных ответов составила 55%, длительность этих ответов была небольшой. Уже в 2000-е гг. исследователи стали применять прекондиционирование циклофосфамидом и флюдарбином +/- облучение всего тела, что значительно увеличило эффективность терапии [12]. Смысл прекондиционирования перед введением ИОЛ заключается в том, что цитостатики уничтожают клетки иммуносупрессивного микроокружения опухоли – в частности, T-регуляторные клетки, – и освобождают «место» для возвращаемых в организм T-лимфоцитов,



снижая конкуренцию со стороны резидентных клеток микроокружения за цитокины и метаболиты. Кроме того, в результате глубокой лимфопении в большом количестве секретируются цитокины (такие как ИЛ-7 и ИЛ-15, стимулирующие пролиферацию лимфоцитов), что способствует выживанию введенных клеток и их экспансии.

После недельного режима прекондиционирования проводится инфузия отмытых аутологичных лимфоцитов в количестве не менее нескольких миллиардов клеток и последующая стимуляция введением высоких доз интерлейкина-2, также стимулирующего выживание Т-клеток.

Адоптивная терапия ИОЛ у больных меланомой позволила достичь объективных ответов у 49–72% пациентов [13]. Согласно сообщению исследователей, среди 93 пациентов, пролеченных ими, у 20-ти (22%) наблюдался полный регресс опухоли, причем у 19-ти из них эффект продолжался к моменту публикации более 3-х лет.

До недавнего времени описанный метод считался воспроизводимым только при меланоме, по крайней мере при существовавшем в 1990-е гг. уровне биотехнологий. При других злокачественных новообразованиях лишь в отдельных случаях удавалось получить Т-лимфоциты, способные распознавать и уничтожать опухолевые клетки, что, возможно, связано с меньшей иммуногенностью других опухолей [14]. Как показали более современные работы, получение эффективных ИОЛ для лечения иных опухолей, а не только меланомы, все-таки возможно.

Так, применение ИОЛ при резистентности к ниволумабу позволило добиться уменьшения размеров опухолевых очагов в той или иной степени у большинства и объективных ответов у 3 из 13 больных немелкоклеточным раком легкого, в том числе у пациентки с драйверной мутацией EGFR, наличие которой известно как предиктор малой чувствительности к иммунотерапии [15].

Подобный опыт накапливается и при других локализациях. Например, опубликованы данные метаанализа исследований адоптивной терапии при опухолях женской половой сферы, включающий более двухсот пациенток. Среди рассматриваемых методов терапия ИОЛ оказалась наиболее эффективной: частота объективных ответов составила 41,4% [16].

Так или иначе, появилось достаточно много данных, часто весьма многообещающих, о применении адоптивной терапии ИОЛ при широком спектре опухолей. Однако ввиду того, что технология изготовления клеточного продукта, как и само проведение терапии с применением химиотерапии и цитокинотерапии в высоких дозах, высокочувствительны и наукоемки, все эти работы проводятся в немногочисленных академических научных центрах и включают лишь малое число больных. Поэтому результаты проспективного исследования III фазы, опубликованные J. Naanen и

коллегами, увенчавшие восьмилетний труд группы ученых, явились серьезным прорывом в развитии иммунотерапии.

В это исследование было включено 168 больных неоперабельной и метастатической меланомой, большинство из которых (89%) ранее уже получали иммунотерапию анти-PD-1 ингибиторами иммунных контрольных точек [9]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы терапии ИОЛ и терапии ипилимумабом. Терапия ИОЛ проводилась по схеме, описанной выше – с химиотерапией циклофосфамидом и флюдарабином в качестве прекондиционирования и высокими дозами интерлейкина-2 после инфузии клеток. По результатам исследования, терапия ИОЛ имела более чем двукратное превосходство над ипилимумабом в частоте объективных ответов и медиане выживаемости без прогрессирования (ЧОО 49% против 21%; мВВП 7,2 мес. против 3,1 мес., HR 0,50; 95% CI, 0,35 to 0,72;  $p < 0,001$ ). Медиана общей выживаемости в группе адоптивной терапии составила 25,8 месяцев против 18,9 месяцев в группе ипилимумаба. Токсичность лечения была в основном обусловлена химиотерапией и интерлейкином-2 в высоких дозах.

Таким образом, адоптивная терапия ИОЛ становится значимой опцией в лечении меланомы, доказавшей свою эффективность и даже преимущество перед стандартной иммунотерапией. Результаты названной работы могут послужить толчком к более широкому распространению методики, развитию лабораторной инфраструктуры производства ИОЛ и, без сомнения, смогут активизировать изучение применения метода при широком спектре злокачественных опухолей.

Направления исследований ИОЛ не ограничиваются только расширением спектра нозологий и комбинаторных подходов. Большой интерес представляют разнообразные работы, посвященные изучению специфичности реактивных к опухоли Т-лимфоцитов. Лишь небольшая доля Т-лимфоцитов, извлекаемых из опухолевой ткани и наращиваемых *in vitro*, обладает способностью специфически распознавать опухолевые антигены. При этом стандартная методология выращивания ИОЛ предполагает лишь грубое обогащение продукта реактивными к опухоли клонами. В классическом варианте это достигается отдельным наращиванием лимфоцитов из разных фрагментов опухолевой ткани с последующим отбором материала из тех лунок, в которых отмечается наибольшее выделение интерферона при добавлении аутологичных опухолевых клеток. Таким образом, отбор происходит неспецифично, а спектр антигенов, к которым реактивны Т-клетки, остается неизвестным. Более индивидуализированный отбор реактивных клонов и обогащение ими конечного клеточного продукта ИОЛ способны повысить эффективность лечебного подхода.

Так, С. Hinrichs и соавт. проводили селекцию по реактивности опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов против белков Е6 и Е7 вируса папилломы человека, известного как патогенетический фактор развития рака шейки матки, опухолей головы и шеи. Реактивность Т-клеток к этим белкам наблюдалась в 6-ти из 8-ми случаев. Эффектов у 2 пациентов, которым вводились лимфоциты, не реактивные к Е6/Е7, отмечено не было. В то же время у остальных 6-ти пациентов зафиксировано 2 полных регресса, которые продолжались на момент анализа 18 и 11 месяцев, и 1 частичный регресс [17]. Эти данные, помимо доказательства эффективности методики при раке шейки матки, показывают важную роль вирусных антигенов как мишеней для иммунотерапии опухолей.

В недавно опубликованной работе исследователи изучили нео-антигенный портрет опухолей 26-ти больных меланомой и оценили спектр реактивности ИОЛ к найденным неоантигенам. Оказалось, что разнообразие реактивных клонов и доля их в общей массе ИОЛ значимо коррелирует с эффективностью адоптивной терапии [10]. Отсюда следует, что разработка способа обогащения клеточного продукта клонами Т-лимфоцитов, реактивных к нео-антигенам, способна повысить эту эффективность.

Такой подход использовали Е. Tran и соавт. [18]. В опухоли больной диссеминированной холангиокарциномой путем секвенирования были выявлены 26 опухоль-специфических мутаций. Среди опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, выделенных из опухоли, при помощи сложнейших молекулярных и культуральных методов были обнаружены CD4+ Т-клетки, распознающие один из мутированных неоантигенов. Введение обогащенных (содержавших 25% клеток, специфичных к неоантигену) аутологичных Т-лимфоцитов пациентке привело к умеренному регрессу и длительной стабилизации опухолевого процесса, а повторное введение обогащенных уже до 95% специфичных клеток при прогрессировании вновь позволило добиться выраженного регресса. Причем ранее пациентка уже получала лечение опухоль-инфильтрирующими Т-лимфоцитами, не подвергнутыми селекции, без существенного эффекта.

Был найден и другой способ преодолеть проблему получения специфичных к опухоли Т-лимфоцитов при помощи внесения Т-клеточных рецепторов, специфичных к определенным опухолевым антигенам, в Т-лимфоциты, полученные из периферической крови пациентов (рис. 1). Для трансфекции использовался ген, кодирующий Т-клеточный рецептор, который можно получить из лимфоцитов пациента или при иммунизации трансгенных мышей, несущих гены человеческих Т-клеточных рецепторов и МНС. Первые же результаты использования этой методики при меланоме с применением Т-клеточных рецепторов к меланоцитарным антигенам MART-1 и gp100 показа-

ли возможность получения объективных эффектов у 20–30% больных [19]. А первый успешный опыт лечения немеланоцитарной опухоли Т-лимфоцитами с привнесенным Т-клеточным рецептором к антигену NY-ESO-1 был обнародован в 2011 г. [20]. У 4-х из 6-ти больных синовиальной саркомой исследователи наблюдали частичный регресс, причем в одном случае эффект длился 18 месяцев. В том же исследовании среди 11-ти больных меланомой отмечено 5 объективных ответов, в том числе 2 полных регресса, длившихся более года. NY-ESO-1 – представитель семейства так называемых раково-тестикулярных антигенов, куда входят также MAGE и др., экспрессируемых в период эмбриогенеза, а в организме взрослого человека в норме присутствующих только на половых клетках. Последние не экспрессируют молекулы МНС (главного комплекса гистосовместимости), необходимые для представления антигенного эпитопа Т-клеточному рецептору, поэтому Т-лимфоциты не способны распознавать антигены на их поверхности. В то же время показано, что большинство опухолей, в том числе эпителиальных, могут экспрессировать опухолевые/тестикулярные антигены [21].

Потенциально трансфекция Т-клеточного рецептора может применяться и для придания специфичности лимфоцитам к неоантигенам, что упростило бы метод обогащения клеточного-продукта реактивными клетками. Такой подход исследовался в работе, где проводили анализ мутаций в гене p53 и выделяли Т-клеточные рецепторы, специфичные к выявленным неоэпитопам [22]. При накоплении данных и формировании библиотек неоэпитоп-специфичных Т-клеточных рецепторов подобная технология также может найти практическое применение.

В настоящее время проводится множество исследований, изучающих эффективность комбинаций клеточной иммунотерапии с другими иммунотерапевтическими средствами – в первую очередь, ингибиторами иммунных контрольных точек, противоопухолевыми вакцинами, синергизм с которыми логически вполне ожидаем. Изучаются и различные манипуляции с самими Т-клетками в процессе наращивания *ex vivo*, направленные на повышение их способности к персистенции в организме пациента и уничтожению опухоли. Так, например, возможно выключение экспрессии PD-1 на лимфоцитах, что должно приводить к активации последних наподобие анти-PD-1 терапии [23].

Применение клеточных методов иммунотерапии опухолей уже показало весьма высокую потенциальную эффективность. Однако технологии эти требуют значительных материальных и интеллектуальных ресурсов и в настоящее время они реализуемы только в крупных научных центрах. Окажется ли возможным их внедрение в повседневную клиническую практику с развитием и автоматизацией биотехнологических процессов, покажет время.

## Список литературы

1. Sheu B.C., Hsu S.M., Ho H.N., Lin R.H., Huang S.C. Tumor immunology--when a cancer cell meets the immune cells // J Formos Med Assoc. – 1999. – Т. 98, № 11. – С. 730–5.
2. Heymach J., Krilov L., Alberg A., Baxter N., Chang S.M., Corcoran R., Dale W., DeMichele A., Magid Diefenbach C.S., Dreicer R., Epstein A.S., Gillison M.L., Grabam D.L., Jones J., Ko A.H., Lopez A.M., Maki R.G., Rodriguez-Galindo C., Schilsky R.L., Sznol M., Westin S.N., Burstein H. Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // J Clin Oncol. – 2018. – С. JCO2017770446.
3. Wieczorek A., Uharek L. Genetically modified T cells for the treatment of malignant disease // Transfus Med Hemother. – 2013. – Т. 40, № 6. – С. 388–402.
4. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // Science. – 2013. – Т. 342, № 6165. – С. 1432–3.
5. Jeha S., Gaynon P.S., Razzouk B.I., Franklin J., Kadota R., Shen V., Luchtman-Jones L., Rytting M., Bomgaars L.R., Rbeingold S., Rucbey K., Albano E., Arcenci R.J., Goldman S., Griffin T., Altman A., Gordon B., Steinberz L., Weitman S., Steinberz P. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia // J Clin Oncol. – 2006. – Т. 24, № 12. – С. 1917–23.
6. von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T. M., Rizzari C., Bader P., O'Brien M.M., Brethon B., Bhojwani D., Schlegel P.G., Borkhardt A., Rbeingold S.R., Cooper T.M., Zwaan C.M., Barnette P., Messina C., Michel G., DuBois S.G., Hu K., Zhu M., Whitlock J.A., Gore L. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia // J Clin Oncol. – 2016. – Т. 34, № 36. – С. 4381–4389.
7. Buechner J., Grupp S., Maude S., Boyer M., Bittencourt H., Laetsch T. Global Registration Trial of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Update to the Interim Analysis. // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. – 2017. – Т. 17. – С. S263–S264.
8. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., Lekakis L.J., Miklos D.B., Jacobson C.A., Braunschweig I., Oluwole O.O., Siddiqi T., Lin Y., Timmerman J.M., Stiff P.J., Friedberg J.W., Flinn I.W., Goy A., Hill B.T., Smith M.R., Deol A., Farooq U., McSweeney P., Munoz J., Avivi I., Castro J.E., Westin J.R., Chavez J.C., Ghobadi A., Komanduri K.V., Levy R., Jacobsen E.D., Witzig T.E., Reagan P., Bot A., Rossi J., Navale L., Jiang Y., Aycocock J., Elias M., Chang D., Wieczorek J., Go W.Y. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma // N Engl J Med. – 2017. – Т. 377, № 26. – С. 2531–2544.
9. Robaan M.W., Borch T.H., van den Berg J.H., Met O., Kessels R., Geukes Foppen M.H., Stoltenberg Granboj J., Nuijen B., Nijenhuis C., Jedema I., van Zon M., Scheij S., Beijnen J.H., Hansen M., Voermans C., Noringriis I.M., Monberg T.J., Holmstroem R.B., Wever L.D.V., van Dijk M., Grijpink-Ongering L.G., Valkenet L.H.M., Torres Acosta A., Karger M., Borgers J.S.W., Ten Ham R.M.T., Retel V.P., van Harten W.H., Lalezari F., van Tinteren H., van der Veldt A.A.M., Hospers G.A.P., Stevense-den Boer M.A.M., Suijkerbuijk K.P.M., Aarts M.J.B., Piersma D., van den Eertwegh A.J.M., de Groot J.B., Vreugdenhil G., Kapiteijn E., Boers-Sonderen M.J., Fiets W.E., van den Berkmortel F., Ellebaek E., Holmich L.R., van Akkooi A.C.J., van Houdt W.J., Wouters M., van Thienen J.V., Blank C.U., Meerveld-Eggink A., Klobuch S., Wilgenhof S., Schumacher T.N., Donia M., Svane I.M., Haanen J. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma // N Engl J Med. – 2022. – Т. 387, № 23. – С. 2113–2125.
10. Kristensen N.P., Heeke C., Tvingsholm S.A., Borch A., Draghi A., Crowther M.D., Carri I., Munk K.K., Holm J.S., Bjerregaard A.M., Bentzen A.K., Marquard A.M., Szallasi Z., McGranahan N., Andersen R., Nielsen M., Jonsson G.B., Donia M., Svane I.M., Hadrup S.R. Neoantigen-reactive CD8+ T cells affect clinical outcome of adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma // J Clin Invest. – 2022. – Т. 132, № 2.
11. Rosenberg S.A. Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know // Nat Rev Clin Oncol. – 2011. – Т. 8, № 10. – С. 577–85.
12. Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., Hughes M.S., Royal R., Kammula U., Robbins P.F., Huang J., Citrin D.E., Leitman S.F., Wunderlich J., Restifo N.P., Thomasian A., Downey S.G., Smith F.O., Klapper J., Morton K., Laurencot C., White D.E., Rosenberg S.A. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens // J Clin Oncol. – 2008. – Т. 26, № 32. – С. 5233–9.
13. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy // Clin Cancer Res. – 2011. – Т. 17, № 13. – С. 4550–7.
14. Yannelli J.R., Hyatt C., McConnell S., Hines K., Jacknin L., Parker L., Sanders M., Rosenberg S.A. Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from human solid cancers: summary of a 5-year experience // Int J Cancer. – 1996. – Т. 65, № 4. – С. 413–21.
15. Creelan B.C., Wang C., Teer J.K., Toloza E.M., Yao J., Kim S., Landin A.M., Mullinax J.E., Saller J.J., Saltos A.N., Noyes D.R., Montoya L.B., Curry W., Pilon-Thomas S.A., Chiappori A.A., Tamvetyanon T., Kaye F.J., Thompson Z.J., Yoder S.J., Fang B., Koomen J.M., Sarnaik A.A., Chen D.T., Conejo-Garcia J.R., Haura E.B., Antonia S.J. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial // Nat Med. – 2021. – Т. 27, № 8. – С. 1410–1418.
16. Son J., George G.C., Nardo M., Krause K.J., Jazaeri A.A., Biter A.B., Hong D.S. Adoptive cell therapy in gynecologic cancers: A systematic review and meta-analysis // Gynecol Oncol. – 2022. – Т. 165, № 3. – С. 664–670.



17. *Hinrichs C.S.S., Draper L., Somerville R., Wunderlich J.* HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer // *J Clin Oncol.* – 2014. – T. 32. – P. 5s (suppl; abstr. LBA3008).
18. *Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P.F., Lu Y.C., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Somerville R.P., Hogan K., Hinrichs C.S., Parkhurst M.R., Yang J.C., Rosenberg S.A.* Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer // *Science.* – 2014. – T. 344, № 6184. – С. 641–5.
19. *Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., Sherry R.M., Wunderlich J.R., Lee C.C., Restifo N.P., Schwarz S.L., Cogdill A.P., Bishop R.J., Kim H., Brewer C.C., Rudy S.F., VanWaes C., Davis J.L., Mathur A., Ripley R.T., Nathán D.A., Laurencot C.M., Rosenberg S.A.* Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen // *Blood.* – 2009. – T. 114, № 3. – С. 535–46.
20. *Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Nabvi A.V., Helman L.J., Mackall C.L., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Levy C.L., Li Y.F., El-Gamil M., Schwarz S.L., Laurencot C., Rosenberg S.A.* Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1 // *J Clin Oncol.* – 2011. – T. 29, № 7. – С. 917–24.
21. *Scanlan M.J., Gure A.O., Jungbluth A.A., Old L.J., Chen Y.T.* Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy // *Immunol Rev.* – 2002. – T. 188. – С. 22–32.
22. *Kim S.P., Vale N.R., Zacharakis N., Krishna S., Yu Z., Gasmi B., Gartner J.J., Sindiri S., Malekzadeh P., Deniger D.C., Lowery F.J., Parkhurst M.R., Ngo L.T., Ray S., Li Y.F., Hill V., Florentin M., Masi R.V., Paria B.C., Levin N., Bera A., Hedges E.A., Choi A., Chbatani P.D., Parikh A.Y., Levi S., Seitter S., Lu Y.C., Zheng Z., Prickett T.D., Jia L., Hernandez J.M., Hoang C.D., Robbins P.F., Goff S.L., Sherry R.M., Yang J.C., Rosenberg S.A.* Adoptive Cellular Therapy with Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes and T-cell Receptor-Engineered T Cells Targeting Common p53 Neoantigens in Human Solid Tumors // *Cancer Immunol Res.* – 2022. – T. 10, № 8. – С. 932–946.
23. *Chamberlain C.A., Bennett E.P., Kverneland A.H., Svane I.M., Donia M., Met O.* Highly efficient PD-1-targeted CRISPR-Cas9 for tumor-infiltrating lymphocyte-based adoptive T cell therapy // *Mol Ther Oncolytics.* – 2022. – T. 24. – С. 417–428.

## References

1. *Sheu B.C., Hsu S.M., Ho H.N., Lin R.H., Huang S.C.* Tumor immunology – when a cancer cell meets the immune cells. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi.* 1999; 98(11): 730-5.
2. *Heymach J., Krilov L., Alberg A., Baxter N., Chang S.M., Corcoran R., et al.* Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2018;JCO2017770446.
3. *Wieczorek A., Ubarek L.* Genetically modified T cells for the treatment of malignant disease. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie.* 2013; 40(6): 388-402. Doi: 10.1159/000357163.
4. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science.* 2013; 342(6165): 1432-3. Doi: 10.1126/science.342.6165.1432.
5. *Jeba S., Gaynon P.S., Razzouk B.I., Franklin J., Kadota R., Shen V., et al.* Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006; 24(12): 1917-23. Doi: 10.1200/JCO.2005.03.8554.
6. *von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., et al.* Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016; 34(36): 4381-9. Doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
7. *Buechner J., Grupp S., Maude S., Boyer M., Bittencourt H., Laetsch T.* Global Registration Trial of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Update to the Interim Analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2017; 17: S263-S4.
8. *Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., Lekakis L.J., Miklos D.B., Jacobson C.A., et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine.* 2017; 377(26): 2531-44. Doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
9. *Robaan M.W., Borch T.H., van den Berg J.H., Met O., Kessels R., Geukes Foppen M.H., et al.* Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine.* 2022; 387(23): 2113-25. Doi: 10.1056/NEJMoa2210233.
10. *Kristensen N.P., Heeke C., Tvingsholm S.A., Borch A., Draghi A., Crowther M.D., et al.* Neoantigen-reactive CD8+ T cells affect clinical outcome of adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma. *The Journal of clinical investigation.* 2022; 132(2). Doi: 10.1172/JCI150535.
11. *Rosenberg S.A.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know. *Nature reviews Clinical oncology.* 2011; 8(10): 577-85. Doi: 10.1038/nrclinonc.2011.116.
12. *Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., Hughes M.S., Royal R., Kammula U., et al.* Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol.* 2008; 26(32): 5233-9. Doi: 10.1200/JCO.2008.16.5449.

13. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011; 17(13): 4550-7. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
14. Yarnelli J.R., Hyatt C., McConnell S., Hines K., Jacknin L., Parker L., et al. Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from human solid cancers: summary of a 5-year experience. *International journal of cancer*. 1996; 65(4): 413-21. Doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960208)65:4.
15. Creelan B.C., Wang C., Teer J.K., Toloza E.M., Yao J., Kim S., et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial. *Nature medicine*. 2021; 27(8): 1410-8. Doi: 10.1038/s41591-021-01462-y.
16. Son J., George G.C., Nardo M., Krause K.J., Jazaeri A.A., Biter A.B., et al. Adoptive cell therapy in gynecologic cancers: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2022; 165(3): 664-70. Doi: 10.1016/j.ygyno.2022.03.013.
17. Hinrichs C. S.S., Draper L., Somerville R., Wunderlich J. HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32:5s (suppl; abstr. LBA3008).
18. Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P.F., Lu Y.C., Dudley M.E., et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science*. 2014; 344(6184): 641-5. Doi: 10.1126/science.1251102.
19. Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*. 2009; 114(3): 535-46. Doi: 10.1182/blood-2009-03-211714.
20. Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E., et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol*. 2011; 29(7): 917-24. Doi: 10.1200/JCO.2010.32.2537.
21. Scanlan M.J., Gure A.O., Jungbluth A.A., Old L.J., Chen Y.T. Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy. *Immunological reviews*. 2002; 188: 22-32.
22. Kim S.P., Vale N.R., Zacharakis N., Krishna S., Yu Z., Gasmi B., et al. Adoptive Cellular Therapy with Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes and T-cell Receptor-Engineered T Cells Targeting Common p53 Neoantigens in Human Solid Tumors. *Cancer immunology research*. 2022; 10(8): 932-46. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0040.
23. Chamberlain C.A., Bennett E.P., Kverneland A.H., Svane I.M., Donia M., Met O. Highly efficient PD-1-targeted CRISPR-Cas9 for tumor-infiltrating lymphocyte-based adoptive T cell therapy. *Molecular therapy oncolytics*. 2022; 24: 417-28. Doi: 10.1016/j.omto.2022.01.004.

Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения «Санкт-  
Петербургский клинический  
научно-практический  
центр специализированных  
видов медицинской помощи  
(онкологический)»

(Санкт-Петербург, Россия)

## ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД В ЭРУ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

В.В. Егоренков

### ONCOLOGIC SURGERY IN THE ERA OF DRUG THERAPY

**В.В. Егоренков**

*Кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части,  
ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)».  
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.*

**V.V. Egorenkov**

*Candidate of Medicine, Deputy Director for Medical, St. Petersburg Clinical and Practical  
Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological).  
197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.*

В эру развития лекарственной терапии хирургическая онкология претерпела ряд тактических изменений, но она по-прежнему является единственным методом лечения, способным излечить от большинства солидных форм рака. В последнее время оперативные вмешательства все больше характеризуются индивидуальным подходом к пациенту. Хирургическая онкология – часть многогранной многопрофильной команды с единой философией в понимании биологии развития опухоли, а также вклада других дисциплин в лечение онкологических больных.

**Ключевые слова:** хирургическая онкология, циторедуктивные операции, интраоперационная химиотерапия.

Surgical oncology has undergone a number of tactical changes in the era of the development of drug therapy, but is still the only treatment that can cure most solid forms of cancer. Recently, surgical interventions are increasingly acquiring an individual approach to the patient. Surgical oncology is part of a multifaceted multidisciplinary team with a single philosophy in understanding the biology of tumor development, as well as the contribution of other disciplines to the treatment of cancer patients.

**Key words:** surgical oncology, cytoreductive surgery, intraoperative chemotherapy.

Новую эру технического развития хирургии и разработки индивидуальных лекарственных агентов хирургии-онкологии играют две основные роли в лечении рака. Одной из них является предоставление пациентам онкологического профиля возможности получить малоинвазивные вмешательства, включая эндоскопическую или роботизированную хирургию. Вторая роль хирургов-онкологов заключается в оценке значимости агрессивного лечения, «адьювантной хирургии» для пациентов с опухолевым процессом на IV стадии заболевания. В данную когорту входят пациенты, которые успешно ответили на начальную химиотерапию с целью стабилизации прогрессирования заболевания [1].

Лечение с использованием новых концепций, таких как агенты с молекулярными мишенями, постепенно распространяется в клинической практике. Опубликованные исследования показали преимущества использования иммунотерапии и таргетной терапии как в адьювантной, так и в неоадьювантной терапии. Добавление адьювантной или неоадьювантной терапии улучшает пятилетнюю выживаемость на 5–10% [2].



В настоящий момент неоадьювантная терапия признана стандартом лечения у пациентов с различными типами солидных опухолей, включая рак головы и шеи, молочной железы, мочевого пузыря, пищевода и прямой кишки [3]. Потенциальные преимущества, которые могут быть получены с помощью неоадьювантной терапии, включают: снижение опухолевой массы (повышение резектабельности), локальный контроль, оценку лечебного патоморфоза опухоли с учетом улучшения показателей общей выживаемости [4].

Существует мало литературы, посвященной влиянию сроков хирургического вмешательства после неоадьювантной химиотерапии. Временной интервал до лечения – важный вопрос, но это также и вопрос, на который нет однозначного ответа. В руководствах по клинической практике нет конкретных указаний по максимальному интервалу, а в многочисленных исследованиях сообщается о противоречивых результатах [5].

В одном из рандомизированных клинических исследований проанализировали данные о 1101 пациенте с диагнозом рак молочной железы, получавшем неоадьювантную химиотерапию. Временной интервал между завершением неоадьювантной химиотерапии и операцией был разделен на три группы:  $\leq 4$ ,  $>4-6$  и  $>6-24$  недель. Пациенты во всех трех группах не имели различий в общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и локорегионарной безрецидивной выживаемости. Однако анализ чувствительности, сравнивающий  $\leq 8$  недель с небольшой группой от 8 до 24 недель (6,4%), показал худшие результаты, чем в тех случаях, когда операция была выполнена более чем за 8 недель. В клинике общепринятой практикой является выполнение операции после преодоления нейтропенического окна, что обычно приводит к интервалу в 3–4 недели [6]. Результат, на который также следует обратить внимание в этой статье, представляет собой значительно более низкую частоту патологического полного ответа у пациентов, перенесших операцию более чем через 6 недель (0–4 недели, 17,0%; 4–6 недель, 20,4%;  $>6$  недель, 12,8%;  $p=0,03$ ). Это различие не привело к ухудшению выживаемости пациентов, а влияние многочисленных факторов, которые могли бы исказить анализ корреляции, неизвестно, поскольку дополнительный многомерный анализ не проводился. Однако меньшая доля полных ответов у больных с интервалом более 6 недель все же дает возможность выдвинуть гипотезу о рикошетном росте опухолевых клеток после длительного периода окончания курса химиотерапии.

Недавно в неоадьювантном исследовании фазы II было продемонстрировано резкое повышение уровня Ki-67 после 4-недельного периода отмены лекарственного препарата, чего не было продемонстрировано у пациентов, прошедших курс непосредственно перед операцией [7].

Неоадьювантная иммунотерапия является новым подходом к пациентам онкологического профиля. Обоснование использования неоадьювантного лечения основано на идее, что антигенная нагрузка всей опухоли усиливает иммунное распознавание и следовательно, эффективность терапии выше по сравнению с адьювантным применением [26].

Исторически у пациентов с клинически пальпируемыми регионарными лимфатическими метастазами (стадии IIIB-D, AJCC, 8-е издание) риск рецидива и смерти превышал 70% в течение 5 лет [8].

Пациенты, у которых развился локальный или регионарный рецидив после первоначального хирургического лечения, имеют неблагоприятный прогноз течения заболевания [9]. В межгрупповом хирургическом исследовании меланомы местный рецидив был связан с 5- и 10-летней выживаемостью 9–11% и 5% соответственно [10].

Хирургическое иссечение первичной опухоли, терапевтическая лимфаденэктомия и адьювантная системная терапия являются краеугольными камнями текущего лечения. До недавнего времени адьювантная терапия состояла из высоких доз интерферона альфа-2b, пегилированного интерферона альфа или ипилимумаба в дозе 10 мг/кг [11].

Адьювантная терапия обеспечивала улучшение выживаемости по сравнению с наблюдением или плацебо, однако серьезные опасения вызывал высокий уровень токсичности [12].

В многоцентровом ретроспективном исследовании MSLT-I было продемонстрировано, что у пациентов, у которых развилась меланома IV стадии и была проведена хирургическая резекция, выживаемость улучшилась по сравнению с теми, кто получил только системную медикаментозную терапию. Медиана выживаемости была значительно выше у пациентов, получавших хирургическое вмешательство и системную терапию (15,8 мес. по сравнению с только системной терапией – 6,9 мес.;  $p<0,0001$ ) [13].

Улучшение результатов лечения после хирургических вмешательств может быть частично связано с иммуногенными эффектами меланомы. Основанием для этого служит то, что метастатическая меланома может привести к генерализованному иммуносупрессивному состоянию из-за повышения уровня цитокинов VEGF и Th 2. Такое хроническое воспалительное состояние было отмечено только при меланоме IV стадии [14].

Опухоль может подавлять иммунную систему различными механизмами. Опухолевые антигены, комплексы антиген-антитело, а также цитокины и простагландины, продуцируемые опухолевыми клетками, могут действовать по-разному, подавляя иммунную систему. Таким образом, подтверждено, что удаление объемных опухолей снижает иммуносупрессивные эффекты меланомы и позволяет иммунной системе организма более эффективно атаковать остаточное заболевание [15].

Способность меланомы адаптироваться и изменяться в ответ на различные фармакологические воздействия подчеркивает роль хирургии в резектабельных поражениях даже при частичном ответе на иммунотерапию. В данном контексте отбор пациентов имеет первостепенное значение. Например, пациенты с олигометастатическим заболеванием имеют лучшую общую выживаемость после хирургической резекции. Гетерогенность опухоли и клональной эволюции, ответственной за малигнизацию и лекарственную устойчивость, указывает на то, что у некоторых пациентов может быть увеличена выживаемость за счет синергетического эффекта операции по удалению опухоли, которая первоначально признавалась неоперабельной. Длительный безрецидивный период от постановки диагноза до появления метастазов может дать представление о биологии опухоли и помочь выбрать лучших кандидатов для хирургического вмешательства. Точно так же время удвоения опухоли может быть еще одним важным показателем скорости прогрессирования заболевания. Наконец, было показано, что стабилизация метастазов на фоне системной терапии является отличным индикатором тех, кому было бы полезно хирургическое вмешательство. Неoadьювантная химиотерапия может помочь в достижении проведения полной циторедуктивной операции и перевести неоперабельный случай в операбельный [16].

Частота осложнений, кровопотеря, время процедуры и периоперационное течение после неoadьювантной иммунотерапии сопоставимы с пациентами, получающими неoadьювантную химиотерапию или химиолучевую терапию [17].

Циторедуктивная хирургия – это хирургическая процедура, направленная на уменьшение количества объемов опухолевых масс в брюшной полости у пациентов с распространенным опухолевым процессом. Она часто используется для лечения рака яичников, но также может применяться и при других злокачественных новообразованиях брюшной полости.

Циторедуктивная операция представляет собой максимально возможную резекцию опухоли, а также предполагает неполную резекцию нерезектабельных злокачественных опухолей. Поскольку наиболее важным принципом в хирургической онкологии является полная резекция R0, то операция с неполным удалением опухоли подменяет концепцию операбельности. Тем не менее, операция с адьювантной терапией или без нее, направленная на уменьшение объема опухоли, рекомендуется для различных типов запущенных злокачественных опухолей, таких как: гинекологический рак, урологический рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы и другие злокачественные новообразования [18].

Уменьшение объема используется с лечебной целью только при некоторых видах рака. Как правило, при частичном удалении злокачественного

новообразования оставшиеся злокачественные клетки вскоре снова размножаются и возобновляют угрозу. Поэтому частичную резекцию применять в лечебных целях нецелесообразно. Недавние исследования почечно-клеточного рака, колоректального рака и рака молочной железы, как правило, давали противоречивые результаты: в основном, улучшение выживаемости имело место только за счет системной терапии [19].

Иногда операцию проводят и с паллиативной целью. Например, опухоли, объем которых давит на легкие или пищевод, могут нарушать дыхание или глотание, и в этом случае удаление опухоли может улучшить качество жизни и продлить выживаемость, несмотря на неполное излечение [20].

Зачастую данный метод оперативного вмешательства используется в сочетании с гипертермической внутрибрюшной химиотерапией [21]. Внутрибрюшинная гипертермическая химиоперфузия (НІРЕС) – это тип гипертермической терапии, используемый в сочетании с хирургическим вмешательством на поздних стадиях. Обычно используется после хирургического максимального удаления опухолевой ткани (уменьшения объема). В этой процедуре подогретые противоопухолевые препараты вводятся в брюшную полость и циркулируют в ней течение короткого периода времени. Термическое воздействие неблагоприятно для злокачественных клеток и одновременно обеспечивает более быстрое проникновение средства в ткани. В результате уничтожаются мельчайшие, визуально незаметные очаги опухоли. Это позволяет предупредить возможные рецидивы и создает условия для радикального устранения злокачественных новообразований [22, 23].

В ходе перфузии брюшной полости используются преимущественно «Митомицин С» и «Оксалиплатин». Эти препараты чаще применяются при колоректальном раке, тогда как «Цисплатин» используется при раке яичников [24]. Среди пациентов с эпителиальным раком яичников III стадии добавление НІРЕС к интервальной циторедуктивной хирургии приводило к увеличению безрецидивной выживаемости и общей выживаемости по сравнению с одним только хирургическим вмешательством и не приводило к более высокой частоте побочных эффектов.

Среди пациентов с колоректальным раком с карциноматозом брюшины циторедуктивная хирургия с добавлением НІРЕС может быть использована для увеличения общей выживаемости пациентов. Хотя НІРЕС потенциально эффективна, в то же время она связана и со значительными рисками периоперационных осложнений, а также кратковременным снижением качества жизни [25].

В настоящее время не существует многоцентрового рандомизированного исследования фазы III, сравнивающего полную «циторедукцию + НІРЕС» с полной циторедукцией и последующей системной

терапии. При этом до сих пор нет эффективных схем системной терапии, которая обеспечивала бы длительную выживаемость при перитонеальных метастазах. Лечение перитонеального карциноматоза колоректального рака с помощью циторедуктивной операции в сочетании с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией имеет 5-летний безрецидивный показатель на уровне не менее 16% [26]. При проведении только системной терапии медиана общей выживаемости, в зависимости от первичной опухоли и распространенности опухолевого процесса, составляет менее 36 месяцев [26].

## Заключение

Возрастающая эффективность системной медикаментозной терапии открыла новые горизонты роли хирургии в лечении пациентов с метастати-

ческой формой опухоли. Кроме того, хорошо задокументировано преимущество метастазэктомии в отношении выживаемости по сравнению с одной лишь системной медикаментозной терапией. Пациенты с нерезектабельным заболеванием могут быть кандидатами на неoadъювантную терапию, вызывающей быстрый ответ и переход в олигометастатическое заболевание. Далее можно решать вопрос о проведении циторедуктивной операции. Наилучшая последовательность лекарственной терапии и хирургического вмешательства, наилучший временной интервал между терапией и хирургическим вмешательством, требуется ли дифференцированный подход, каков лучший способ интеграции биомаркеров в алгоритмы отбора – все это вопросы, которые необходимо будет решить в ближайшем будущем.

## Список литературы

1. Yuichiro D. Perspective of cancer treatment in new era Nihon R. – 2010 Jun. – Vol. 68, № 6. – P. 991–6.
2. Chiara C., Bharathi M., Gianluca S., Ester del S., Nathan A. The new era of immune checkpoint inhibition and target therapy in early-stage non-small cell lung cancer // *Clinical Lung Cancer*. – 2022, March. – Vol. 23, Issue 2. – P. 108–115.
3. Estevez L.G., Gradishar W.J. Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 3249–3261.
4. Gradishar W.J. Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 3249–3261.
5. Bleicher R.J., Ruth K., Sigurdson E.R., et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States // *JAMA Oncol.* – 2016. – Vol. 2. – P. 330–9.
6. Sanford R.A., Lei X., Barcenas C.H., et al. Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 1515–21.
7. Ma C.X., Gao F., Northfelt D., et al. Abstract S6-05: A phase II trial of neoadjuvant palbociclib, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor positive HER2 negative (ER+HER2-) breast cancer (BC). Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTSC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX, Philadelphia (PA): AACR // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76. – abstr nr S6-05.
8. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual // *CA Cancer J. Clin.* – 2017. – Vol. 67. – P. 472–492.
9. Karakousis C.P., Balch C.M., Urist M.M., et al. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial // *Ann. Surg. Oncol.* – 1996. – Vol. 3. – P. 446–452.
10. Balch C.M., Soong S.J., Smith T., et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. // *Ann Surg Oncol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 101–108.
11. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 1845–1855.
12. Oliver D.E., Sondak V.K., Strom T., et al. Interferon is associated with improved survival for node-positive cutaneous melanoma: a single-institution experience // *Melanoma Manag.* – 2018. – Vol. 5. – MMT02.
13. Howard J., Thompson J., Mozzillo N., et al. Metastectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first multicenter selective lymphadenectomy trial (MSLT-1) // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, № 8. – P. 2547–2555.
14. Nevala W.K., Vachon C.M., Leontovich A.A., et al. Evidence of systemic Th2-driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, № 6. – P. 1931–1939.
15. Dudley M.E., Wunderlich J.R., Yang J.C., et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 10. – P. 2346–2357.
16. Faries M.B., Leung A., Morton D.L., et al. A 20-year experience of hepatic resection for melanoma: is there an expanding role? // *J. Am. Coll. Surg.* – 2014. – Vol. 219, № 1. – P. 62–68.
17. Jia X.H., Xu H., Geng L.Y., Jiao M., Wang W.J., Jiang L.L., Guo H. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in resectable nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis // *Lung Cancer*. – 2020. – Vol. 147. – P. 143–153.



18. Tomoyuki H., Kyobei M., Kaoru K., et al. Debulking surgery for malignant tumors: the current status, evidence and future perspectives Jpn. // J. Clin. Oncol. – 2021 Aug 30. – Vol. 51, № 9. – P. 1349–1362.
19. Jobns H. Medicine Department of Surgery, Cytoreductive Surgery and Heated Chemotherapy, retrieved 2016-12-01.
20. National Cancer Institute, NCI Dictionary of Cancer Terms: debulking, retrieved 2016-12-01.
21. Neuwirth, Madalyn G.; Alexander, H. Richard; Karakousis, Giorgos C. (February 1, 2016). "Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective" // Journal of Gastrointestinal Oncology. – Vol. 7, № 1. – P. 18–28.
22. Esquivel, Jesus (2010). "Technology of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the United States, Europe, China, Japan and Korea". In Vincent T. DeVita Jr.
23. Theodore S. Cancer: Principles & Practice of Oncology // Annual Advances in Oncology. – Vol. 1. – P. 188–193.
24. Morales-S., Esteve P., Segura S., Juan J. Spanish Group of Peritoneal Malignancy Surface (GECOP) (February 2018). "Current practice in cytoreductive surgery and HIPEC for metastatic peritoneal disease: Spanish multicentric survey" // European Journal of Surgical Oncology. – Vol. 44, № 2. – P. 228–236.
25. "The Surgical Management of Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin | Cancer Network". www.cancer-network.com. Retrieved 2018-04-22.
26. Geert A. Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer // Cancer Management and Research. – Vol. 9. – P. 259–266.
27. Wilber Del Quentin (2012-11-25). "Surgeon performs controversial cancer surgery named after him". Washington Post. Retrieved 2018-04-22.

## References

1. Yuichiro D. Perspective of cancer treatment in new era Nihon R., 2010 Jun; 68(6): 991-6.
2. Chiara C., Bharathi M., Gianluca S., Ester del S., Natban A. The new era of immune checkpoint inhibition and target therapy in early-stage non-small cell lung cancer. Clinical Lung Cancer Volume 23, Issue 2, March 2022, 108-115.
3. Estevez L.G., Gradishar W.J. Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. Clin. Cancer Res. 2004; 10: 3249-3261.
4. Gradishar W.J. Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. Clin Cancer Res 2004; 10: 3249-3261.
5. Bleicher R.J., Ruth K., Sigurdson E.R., et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. JAMA Oncol. 2016; 2: 330-9.
6. Sanford R.A., Lei X., Barcenas C.H., et al. Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients. Ann. Surg. Oncol. 2016; 23: 1515-21.
7. Ma C.X., Gao F., Northfelt D., et al. Abstract S6-05: A phase II trial of neoadjuvant palbociclib, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor positive HER2 negative (ER+HER2-) breast cancer (BC). Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 2015 Dec 8-12; San Antonio, TX, Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2016; 76: abstr nr S6-05.
8. Gersbenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J. Clin. 2017; 67: 472-492.
9. Karakousis C.P., Balch C.M., Urist M.M., et al. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multiinstitutional randomized surgical trial. Ann. Surg. Oncol. 1996; 3: 446-452.
10. Balch C.M., Soong S.J., Smith T., et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. Ann Surg Oncol. 2001; 8: 101-108.
11. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. N Engl J Med. 2016; 375: 1845-1855.
12. Oliver D.E., Sondak V.K., Strom T., et al. Interferon is associated with improved survival for node-positive cutaneous melanoma: a single-institution experience. Melanoma Manag. 2018; 5: MMT02.
13. Howard J., Thompson J., Mozzillo N., et al. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first multicenter selective lymphadenectomy trial (MSLT-I) Ann. Surg. Oncol. 2012; 19(8): 2547-2555.
14. Nevala W.K., Vachon C.M., Leontovich A.A., et al. Evidence of systemic Th2-driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma. Clin. Cancer Res. 2009; 15(6): 1931-1939.
15. Dudley M.E., Wunderlich J.R., Yang J.C., et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. J. Clin. Oncol. 2005; 23(10): 2346-2357.
16. Faries M.B., Leung A., Morton D.L., et al. A 20-year experience of hepatic resection for melanoma: is there an expanding role? J. Am. Coll. Surg. 2014; 219(1): 62-68.
17. Jia X.H., Xu H., Geng L.Y., Jiao M., Wang W.J., Jiang L.L., Guo H. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in resectable nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. Lung Cancer. 2020; 147: 143-153.
18. Tomoyuki H., Kyobei M., Kaoru K., et al. Debulking surgery for malignant tumors: the current status, evidence and future perspectives Jpn. J. Clin. Oncol. 2021 Aug 30; 51(9): 1349-1362.
19. Jobns H. Medicine Department of Surgery, Cytoreductive Surgery and Heated Chemotherapy, retrieved 2016-12-01.

20. National Cancer Institute, NCI Dictionary of Cancer Terms: debulking, retrieved 2016-12-01.
21. *Neuwirth, Madalyn G. Alexander, H. Richard; Karakousis, Giorgos C.* (February 1, 2016). "Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective". *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 7(1): 18-28.
22. Esquivel, Jesus (2010). "Technology of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the United States, Europe, China, Japan and Korea". In Vincent T. DeVita Jr.
23. *Theodore S.* *Cancer: Principles & Practice of Oncology*—Annual Advances in Oncology; 1: 188-193.
24. *Morales-S., Esteve P., Segura S., Juan J.* Spanish Group of Peritoneal Malignancy Surface (GECOP) (February 2018). "Current practice in cytoreductive surgery and HIPEC for metastatic peritoneal disease: Spanish multicentric survey". *European Journal of Surgical Oncology*. 44(2): 228-236.
25. "The Surgical Management of Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin | Cancer Network". [www.cancernetwork.com](http://www.cancernetwork.com). Retrieved 2018-04-22.
26. *Geert A.* "Patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC for the treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer". *Cancer Management and Research*. 9: 259-266.
27. Wilber Del Quentin (2012-11-25). "Surgeon performs controversial cancer surgery named after him". *Washington Post*. Retrieved 2018-04-22.

Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения «Санкт-  
Петербургский клинический  
научно-практический  
центр специализированных  
видов медицинской помощи  
(онкологический)»,

(Санкт-Петербург, Россия)

# ОПТИМИЗАЦИЯ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ЭВОЛЮЦИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

В.А. Чубенко

## CANCER EVOLUTION AS A NEW TARGET OF TREATMENT PARADIGM

В.А. Чубенко

Кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии  
солидных опухолей, ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)».  
197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68а, Лит. А.

V.A. Chubenko

Candidate of Medicine, Head of Chemotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research  
and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological).  
197758, Saint Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul., 68a, Lit. A.

В клинической практике оптимальная стратегия терапии, безусловно, построена на понимании биологии опухолевого роста, современное представление о котором основано на теории генетических изменений. В этой связи критерием назначения эффективной терапии является поиск и воздействие на активирующие мутации в опухоли. Очевидно, что злокачественное новообразование представляет собой совокупность различных популяций эпителиальных, стромальных и иммунных клеток, а также межклеточный матрикс с динамично изменяющимися показателями кровотока вследствие дефектной структуры сосудистого русла, числа нутриентов, кислотно-основного состояния и концентрации кислорода, что практически не учитывается при планировании терапии.

**Ключевые слова:** эволюция опухоли, микроокружение, стратегия терапии.

In clinical practice, the cancer treatment is certainly resulted from the biology of tumor growth, the modern understanding of which is based on the theory of genetic changes. In this regard, the effective strategy is the research and target on trigger mutations in the tumor. Obviously, a malignant neoplasm is the set of the different populations of epithelial, stromal and immune cells as well as intercellular matrix with dynamically changing blood flow, nutrients, acid-base state and oxygen concentration, which is almost not taken into account by clinicians.

**Key words:** tumor evolution, microenvironment, therapy strategy.

**В** клинической практике оптимальная стратегия терапии, безусловно, построена на понимании биологии опухолевого роста. Какие механизмы лежат в основе инициации и дифференцировки злокачественных клеток? Почему возникает метастатический потенциал? Что влияет на процесс формирования метастазов? От чего зависит их рост и распространение в организме? Каким образом на них влияет выбор и характер проводимого лечения? Все эти вопросы определяют начало и последовательность применения терапевтических, хирургических и лучевых методов, которыми располагает онколог для увеличения продолжительности жизни больных.

Современное представление о возникновении злокачественных опухолей основано на теории соматических мутаций, главным акцентом которой является морфологическая аномалия в эпителиальных, мезенхимальных или гемопоэтических клетках [1]. Несомненно, подобная концепция тесно



связана с успехами молекулярной биологии. Согласно этой точке зрения, «раковые клетки» возникают и развиваются в связи с генетическими нарушениями, которые делают их независимыми от регуляторных сигналов [2]. При этом они характеризуются: 1) неограниченным пролиферативным потенциалом; 2) способностью к инвазии; 3) метастазированием; 4) резистентностью к проводимой терапии [3]. В итоге все внимание клинициста приковано только к «отдельной опухолевой клетке», в которой на протяжении всего цикла лечения производится поиск уже имеющихся или возникающих «de novo» активирующих мутаций как мишеней потенциально эффективной целенаправленной терапии. В большинстве случаев это приводит к увеличению времени до прогрессирования болезни, что наблюдается во многих опубликованных клинических исследованиях [4].

Очевидно, что опухоль представляет собой совокупность различных популяций эпителиальных, стромальных, иммунных клеток, а также межклеточный матрикс с динамично изменяющимися показателями кровотока вследствие дефектной структуры сосудистого русла, числа нутриентов, кислотно-основного состояния и концентрации кислорода. Кроме того, в ней постоянно наблюдаются межклеточные взаимодействия с окружающей нормальной тканью [5]. К сожалению, подобные составляющие практически не учитываются в планировании и выборе терапии злокачественных новообразований.

В данном обзоре мы попытаемся проиллюстрировать динамику представлений об эволюции опухолевого роста с учетом его микроокружения и, в связи с этим, продемонстрировать возможность оптимизации стратегии терапии с целью увеличения продолжительности жизни больных.

### Теория клональной эволюции опухолевых клеток

Исторически термин «анаплазия» был предложен David Von Hansemann в 1890 г. В своей работе автор впервые отметил микроскопические изменения в ядре и неправильное митотическое деление злокачественных клеток в отличие от нормальных. При этом в пределах одной опухоли подобная атипия могла быть различной [6]. Данный факт явился основой для определения морфологической внутриопухолевой гетерогенности, впоследствии подтвержденной иммуногистохимическими методами. Она включает в себя множество параметров (пролиферативная активность, степень дифференцировки, степень некроза или апоптоза, иммунная инфильтрация и др.) и используется в настоящее время в качестве прогностических шкал при многих злокачественных новообразованиях [5]. Анализируя морфологическую внутриопухолевую гетерогенность, исследователи столкнулись с основным вопросом: какой ее источник – одна клетка или разные? В 1976 г. Peter Nowell

сформулировал модель клональной эволюции: она подразумевала линейное развитие злокачественной опухоли как последовательную селекцию измененных («мутированных») субпопуляций клеток, произошедших от одного предшественника [7]. В этой связи необходимо отметить, что клон – это группа клеток, которая возникла от одного предка с одинаковыми генетическими и эпигенетическими характеристиками. Появление любых новых изменений является источником формирования субклонов [5]. Доказательством истинности модели послужили следующие экспериментальные данные: 1) цитогенетические изменения – измененный кариотип во всех клетках первичной опухоли указывал на одного предка; 2) один метаболический путь – фермент глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, связанный с X-хромосомой; функционально активен во всех клетках опухоли у женщин; 3) иммуноглобулин, который определялся в крови при лимфопролиферативных заболеваниях, был всегда гомогенен [7]. Главным вопросом эволюционной модели был факт развития отдельных субпопуляций клеток и гибель других. Ответом на него стала генетическая нестабильность, вследствие которой отмечалось биологическое и клиническое прогрессирование [8]. То есть случайное приобретение дополнительных генетических изменений в новых условиях приводило к появлению более «агрессивной» популяции клеток, что проявлялось высокой скоростью опухолевого роста и метастазированием. При этом чем более выраженным был этот процесс, тем быстрее происходила селекция субпопуляций. Причинами генетической нестабильности считали: 1) дефекты генов пролиферации; 2) присутствие канцерогена; 3) дефицит нутриентов [7].

Таким образом, в основе клональной теории была линейная эволюционная модель с поэтапным приобретением соматических мутаций в «драйверных» генах и формированием гомогенной популяции агрессивных опухолевых клеток [9]. Особенностью является тот факт, что подобный процесс встречается и в нормальных тканях без злокачественной трансформации [10]. Недавние предклинические исследования демонстрируют, что нормальные эпителиальные клетки с соматическими мутациями в драйверных генах способны доминировать и вытеснять уже измененные злокачественные клоны [10].

В последующих экспериментальных работах J. Harris (1982 г.) показал возможность обратимого метастатического потенциала субклонов и ввел понятие «динамической гетерогенности». Ключевым аспектом его работы было предположение о том, что эпигенетические механизмы или другие факторы (такие, например, как влияние опухолевого микроокружения), могут быть триггерным сигналом в развитии злокачественных новообразований. Кроме того, появление и рост метастазов имеют схожий механизм с развитием лекарственной резистентности [6].

В дальнейшем, по мере развития методов молекулярной биологии, экспериментальные работы продемонстрировали следующие генетические различия в пределах одного организма: 1) между клетками в первичной опухоли; 2) между первичной опухолью и метастазом; 3) между клетками отдельного метастатического очага; 4) между метастазами различных локализаций. Это послужило предпосылкой изучения развития рака в виде эволюционной модели «ствола и ветвей дерева» (trunk-branched evolution) [11].

### Эволюционная модель «ствола и ветвей дерева» (trunk-branched evolution)

Особенностями данной модели являются следующие моменты: 1) значительное число клонов в первичной опухоли развиваются параллельно; 2) опухоль имеет доминантный субклон (если регистрируется в более 50% опухолевых клеток); 3) чем больше клонов, тем больше мутаций; 4) каждый субклон отличается от предыдущего (например, если доминантный клон содержит более 10000 мутаций, то последующие субклоны отличаются от него другими генетическими дефектами); 5) небольшое число мутаций от клона к клону может повторяться (например, VHL при почечноклеточном раке или p53 при тройном негативном раке молочной железы); 6) драйверы инициации опухоли могут быть выключены по мере роста и метастазирования (PTEN или PIK3CA); 7) генетические дефекты являются случайными событиями [12]. В этой связи, во-первых, необходимо отметить, что причиной появления отдаленных очагов может являться не доминантный субклон, а тот, который встречается с меньшей частотой в первичной опухоли. Например, метастазы медуллобластомы менее гетерогенны по сравнению с первичной опухолью и представляют собой лишь ее незначительную популяцию субклонов. Во-вторых, клетки из отдаленного очага могут мигрировать в первичную опухоль. В-третьих, драйвером роста уже сформированного метастаза может быть хромосомная нестабильность как элемент компенсации отсутствия разнообразия клеток [10].

### «Прерывистая» эволюционная модель

Характеризуется также быстрым последовательным приобретением крупномасштабных изменений генома, которые изменяют темп эволюции. При сохранении нескольких клонов опухолевая масса характеризуется одной доминирующей популяцией [10].

Эволюционные особенности первичной опухоли могут определять появление метастазов. Например, при почечноклеточной карциноме прерывистое развитие ассоциируется с ранним диссеминированным заболеванием, тогда как первичные опухоли, характеризующиеся эволюционной моделью «ствола и ветвей дерева», ассоциируются с замедленной скоростью роста и одиночными метастазами или олигометастазами [10].

Интересно отметить, что при анализе геномного проекта AACR, который включал 40 979 первичных и метастатических опухолей 25 различных локализаций, было установлено отсутствие специфичных мутаций, связанных с распространением карцином. Наиболее часто изменения касались TP53, MYC и CDKN2A генов [13]. Это позволяет предположить, что селекция клеток за счет триггерных мутаций одинакова как в первичных, так и в метастатических опухолях, и определяется их тканевой принадлежностью. Таким образом, диссеминированный процесс в меньшей степени зависит от приобретенных генетических метастатических признаков, а в большей – от факторов, не связанных с геномом (например, от воспаления в микроокружении опухоли и в окружающих тканях) [13]. При этом увеличение частоты новых драйверов регистрируется на фоне терапии диссеминированных злокачественных новообразований: 1) мутации в эндокринных рецепторах (ESR1/AR) на фоне эндокринотерапии рака молочной или предстательной железы; 2) EGFR T790M на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназ немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ); 3) kit V654A на фоне приема иматиниба при лечении гастроинтестинальных опухолей (ГИСО) [13].

Таким образом очевидно, что по аналогии с предыдущей моделью развития злокачественной опухоли, нелинейные теории по своей сути также оценивают состояние генетического аппарата опухолевой клетки (например, мутации в драйверных генах, ploidy, хромосомную нестабильность и др.) [10].

Зачем для клинициста необходимы указанные выше теории? Безусловно, предполагая клональную селекцию при развитии опухоли на основе лишь генетических дефектов, мы в своей клинической практике пытаемся определить следующее: 1) предиктивный фактор с целью постановки диагноза (потеря VHL, дефект p53, MYC, CDKN2A) [13]; 2) активирующую мутацию для назначения таргетной терапии (EGFR-мутацию НМРЛ, BRAF – при меланоме, c-kit при ГИСО) [13]; 3) механизм резистентности, чтобы назначить целенаправленное лечение 2-го и 3-го поколения (сунитиниб или регорафениб при ГИСО, осимертиниб или лорлатиниб при НМРЛ, алпелисиб при раке молочной железы) [13]. В большинстве случаев такой подход приводит к увеличению времени до прогрессирования болезни и, в меньшей степени, влияет на продолжительность жизни, что мы видим в опубликованных результатах многих проведенных рандомизированных клинических исследований III фазы. Очевидно, что указанная стратегия может иметь наибольшую эффективность в случае раннего определения моноклонального характера опухоли, например при определении герминальной BRCA-мутации [12]. С другой стороны, стандартные цитостатики или таргетные препараты могут стимулировать гетерогенность в опухоли, «провоцируя» формирование резистентных клонов [14]. Например, назначение ал-

килирующих агентов (темозоламида или цисплатина) приводит фактически к десятикратному ускорению появления новых соматических мутаций в опухолевых клетках с образованием значительного числа субпопуляций, что, в конечном итоге, способствует прогрессированию болезни. Аналогично, назначение ингибиторов ароматазы при люминальном РМЖ стимулирует возникновение поликлональной мутации (до 60%) резистентности в гене рецептора эстрогенов (ESR1) [15].

Несмотря на определенные успехи в лечении злокачественных новообразований при помощи таргетной терапии с учетом активирующих мутаций, у более чем половины больных регистрируется прогрессирование болезни. С чем это связано? Почему метастазы регистрируются у одних в течение полугода, а у других спустя 25 лет? Чем определяется локализация отдаленных очагов (легкие, печень или головной мозг)? Интерес представляют опубликованные данные о том, что 0,0004–0,02% клеток первичного РМЖ ежедневно определяются в кровотоке без формирования метастазов [16]. При этом в костном мозге можно обнаружить диссеминированные опухолевые клоны без клинических проявлений уже на ранних этапах болезни. Аналогично, до 5 млрд клеток рака почки при отсутствии отдаленных очагов регистрируется в сосудистом русле в течение 5 лет после операции [16]. В экспериментальных работах после перевивки меланомы В16 50% клеток обнаружены в легких без опухолевых узлов [16]. Полученные данные, очевидно, указывают на дополнительные факторы в организме, необходимые для развития метастатического процесса.

### Роль микроокружения

На сегодняшний день накапливается все больше данных о том, что опухоль ведет себя как своеобразная экосистема, для которой характерны следующие признаки: 1) генетическая гетерогенность; 2) фенотипическая гетерогенность (врожденная и приобретенная); 3) межклеточная конкуренция; 4) гетерогенность в архитектонике (различная плотность коллагена и стромальных клеток); 5) измененное сосудистое русло; 6) различный доступ к нутриентам; 7) различная концентрация кислорода; 8) динамичное кислотно-основное состояние (рН); 9) высокая концентрация свободных радикалов; 10) специфическая инфильтрация иммунными клетками; 11) клеточная пластичность; 12) влияние лекарственной терапии [3, 8, 17]. Все эти факторы определяют свойства злокачественного новообразования – неограниченный рост, способность к инвазии и метастазированию, а также нарушение регуляции. Взаимодействие между всеми компонентами системы осуществляется следующим образом: 1) паракринное (лиганд-опосредованное); 2) юстакринное (посредством рецепторов); 3) не прямое (через компоненты

микроокружения – цитокины) [5]. Пример подобного взаимодействия наблюдается в экспериментальной работе J. Calbo, где две популяции клеток мелкоклеточного рака не имеют метастатического потенциала, а при их совместном росте отмечается тотальное поражение печени. Другое наблюдение указывает на наличие совместно существующих трех популяций клеток с различными генетическими характеристиками (EGFR, MET и PDGFR) в пределах глиобластомы у одного пациента – они и определяют ее злокачественный рост [5].

Что является триггерным механизмом метастазирования? Во-первых, большинство экспериментальных работ указывают на то, что макрофаги (МФ) накапливаются в периваскулярных областях первичной опухоли, способствуя миграции и инвазии злокачественных клеток. Это осуществляется за счет паракринной регуляции: 1) опухолевые клетки секретируют колониестимулирующий фактор 1 (CSF1), который стимулирует МФ; 2) МФ продуцируют эпидермальный фактор роста (EGF), способствуя хемотаксису опухолевых клеток [16]. Таким образом, уже в первичном образовании формируется «опухолевое микроокружение метастаза». Это своеобразная триада, которая включает в себя опухолевую клетку, МФ и эндотелий сосудов, готовит почву для интравазации. Необходимо отметить, что основным маркером потенциально метастатической клетки является нуклеарный рецептор (NR2F-1). С точки зрения клинициста, шкала NR2F-1 позитивных клеток является прогностическим фактором безрецидивной выживаемости [16]. Во-вторых, лабораторные данные с помощью специальных меток указывают на то, что гипоксия способствует росту числа NR2F-1 положительных клеток и секреции лизил оксидазы (LOX) для формирования метастатического матрикса [16]. Таким образом, метастатический потенциал формируется уже на этапе ранней первичной опухоли. Основой для формирования метастатической ниши в одном из органов является стимуляция первичной опухолью секреции фибронектина в предполагаемом очаге и мобилизация предшественников костного мозга, экспрессирующих рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR1+). В эксперименте показано, что клетки меланомы В16 готовят метастатическую нишу преимущественно в почках и печени, тогда как при карциноме Льюиса этого никогда не происходит [16]. Вторым принципиальным аспектом является секреция остеопонтина с целью стимуляции ангиогенеза в будущем метастазе. В-третьих, транскриптомный профиль отдаленных очагов в легких указывает, что для колонизации метастаза необходима активация нейтрофилов и синтез интерлейкина-13 с целью стимуляции мезенхимальных клеток. В-четвертых, первичная опухоль осуществляет контроль за иммунной инфильтрацией в отдаленном очаге посредством



паракринной регуляции, способствуя накоплению CD39+PD-1+CD8+ клеток [16]. Резюмируя вышеизложенное, экспериментальные работы демонстрируют, что инициация метастазирования контролируется первичной опухолью. В результате секреции цитокинов и хемокинов создается метастатическая ниша за счет иммунных и стромальных клеток.

Каким образом циркулирующая опухолевая клетка достигает метастатического очага? На сегодняшний день описаны три механизма: 1) посредством сигнального каскада трансформирующего фактора роста (TGF) и NFκB опухолевая клетка взаимодействует с тромбоцитами для выживания в сосудистом русле; 2) наблюдается резистентность к апоптозу (механизм клеточной гибели в связи с потерей контакта с внеклеточным матриксом); 3) устойчивость к свободным радикалам в кровотоке за счет гипоксии первичной опухоли [14, 16].

Чем определяется локализация метастаза? Во-первых, достигнув своей метастатической ниши, опухолевая клетка должна выйти из сосудистого русла и преодолеть новый внеклеточный матрикс. В этой связи, снижение концентрации коллагена III способствует образованию очага [9, 16]. Во-вторых, снижение концентрации тромбоспондина-1 (TSP-1) и повышение TGF и периостина стимулирует неоангиогенез [16]. В-третьих, активируются специфические сигнальные каскады: 1) костный мозг – снижение TGF, повышение щелочной фосфатазы и коллагена I, активация AKT/MTOR, повышение экспрессии VCAM; 2) легкие – активация Sfrp2, секреция СОСО белка, снижение экспрессии malat 1, активация нейтрофилов; 3) печень – повышение концентрации ИЛ-8, снижение числа NK-клеток, появление ESR1-мутации при

люминальном раке молочной железы; 4) головной мозг – повышение секреции серпина, высокая продукция лактата, повышенная секреция онкостатина М и ИЛ6 МФ [15, 16].

Таким образом, учитывая все вышеизложенное, для оптимизации стратегии терапии, помимо общепринятых генетических характеристик опухолевых клеток, необходимо: 1) оценивать опухоль как экосистему с различными межклеточными взаимодействиями; 2) поддерживать равновесие между резистентными и чувствительными субклонами; 3) стимулировать рост чувствительных клонов над резистентными перед воздействием на всю опухоль в целом; 4) влиять на клетки при помощи таргетной терапии, которые осуществляют паракринную регуляцию; 5) воздействовать на клетки, потребляющие основные нутриенты; 6) влиять на регуляцию иммунной системы; 7) изменять кислотно-основное состояние опухолевого микроокружения; 8) способствовать росту свободных радикалов в опухоли [5, 17, 18].

Некоторые аспекты подобной концепции успешно реализуются в клинической практике. Мы видим значительное увеличение продолжительности жизни больных при применении иммунотерапии как метода воздействия на иммунологический надзор в опухолевом микроокружении. Целесообразными и перспективными дополнительными методами эффективного контроля над метастатическим процессом, с точки зрения общей выживаемости, могут быть: 1) метронная терапия; 2) метаболическая терапия; 3) адаптивная терапия [8]. Безусловно, для их оптимального внедрения в клиническую практику требуется поиск предиктивных маркеров и проведение дополнительных исследований.

## Список литературы

1. Gillies R.J., Verduzco D. & Gatenby R.A. Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work // *Nature Reviews Cancer*. – 2012. – V. 12. – P. 487–493.
2. Schmitt M.W., Prindle M.J. & Loeb L.A. Implications of genetic heterogeneity in cancer // *Ann N Y Acad Sci*. – 2012. – V. 1267. – P. 110–116.
3. Jiang X. & Tomlinson I.P.M. Why is cancer not more common? A changing microenvironment may help to explain why, and suggests strategies for anti-cancer therapy // *Open Biology*. – 2020. – V. 10. – P. 190297.
4. Zhu X., Li S., Xu B. & Luo H. Cancer evolution: A means by which tumors evade treatment // *Biomed Pharmacother*. – 2021. – V. 133. – P. 111016.
5. Tabassum D.P. & Polyak K. Tumorigenesis: it takes a village // *Nat Rev Cancer*. – 2015. – V. 15. – P. 473–483.
6. Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time // *Cancer Res*. – 2012. – V. 72. – P. 4875–4882.
7. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations // *Science*. – 1976. – V. 194. – P. 23–28.
8. Ciriello G. & Magnani L. The many faces of cancer evolution // *iScience*. – 2021. – V. 24. – P. 102403.
9. Vendramin R., Litchfield K. & Swanton C. Cancer evolution: Darwin and beyond // *EMBO J*. – 2021. – V. 40. – P. e108389.
10. Rogiers A., Lobon I., Spain L. & Turajlic S. The genetic evolution of metastasis // *Cancer research*. – 2022. – V. 82. – P. 1849–1857.
11. Lomakin A., et al. Spatial genomics maps the structure, nature and evolution of cancer clones // *Nature*. – 2022.
12. McGranahan N. & Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future // *Cell*. – 2017. – V. 168. – P. 13–628.

13. *Christensen D.S., et al.* Treatment Represents a Key Driver of Metastatic Cancer Evolution // *Cancer Res.* – 2022. – V. 82. – P. 2918–2927.
14. *Madan E., et al.* Cell Competition in Carcinogenesis // *Cancer Res.* – 2022. – V. 82. – P. 4487–4496.
15. *Malagoli Tagliazucchi G., Wiecek A.J., Withnell E. & Secrier M.* Genomic and microenvironmental heterogeneity shaping epithelial-to-mesenchymal trajectories in cancer // *Nat Commun.* – 2023. – V. 14. – P. 789.
16. *Elkholi I.E., Lalonde A., Park M. & Côté J.F.* Breast Cancer Metastatic Dormancy and Relapse: An Enigma of Microenvironment(s) // *Cancer Res.* – 2022. – V. 82. – P. 4497–4510.
17. *Catania F., Ujvari B., Roche B., Capp J.-P. & Thomas F.* Bridging tumorigenesis and therapy resistance with a non-darwinian and non-lamarckian mechanism of adaptive evolution // *Frontiers in Oncology.* – 2021. – V. 11. – 732081.
18. *Vasan N., Baselga J. & Hyman D.M.* A view on drug resistance in cancer // *Nature.* – 2019. – V. 575. – P. 299–309.

## References

1. *Gillies R.J., Verduzco D. & Gatenby R.A.* Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work. *Nature Reviews Cancer.* 2012; 12: 487-493.
2. *Schmitt M.W., Prindle M.J. & Loeb L.A.* Implications of genetic heterogeneity in cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1267: 110-116.
3. *Jiang X. & Tomlinson I.P.M.* Why is cancer not more common? A changing microenvironment may help to explain why, and suggests strategies for anti-cancer therapy. *Open Biology.* 2020; 10: 190297.
4. *Zhu X., Li S., Xu B. & Luo H.* Cancer evolution: A means by which tumors evade treatment. *Biomed Pharmacother.* 2021; 133: 111016.
5. *Tabassum D.P. & Polyak K.* Tumorigenesis: it takes a village. *Nat Rev Cancer.* 2015; 15: 473-483.
6. *Swanton C.* Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Res.* 2012; 72: 4875-4882.
7. *Nowell P.C.* The clonal evolution of tumor cell populations. *Science.* 1976; 194: 23-28.
8. *Ciriello G. & Magnani L.* The many faces of cancer evolution. *iScience.* 2021; 24: 102403.
9. *Vendramin R., Litchfield K. & Swanton C.* Cancer evolution: Darwin and beyond. *EMBO J.* 2021; 40: e108389.
10. *Rogiers A., Lobon I., Spain L. & Turajlic S.* The genetic evolution of metastasis. *Cancer research.* 2022; 82: 1849-1857.
11. *Lomakin A., et al.* Spatial genomics maps the structure, nature and evolution of cancer clones. *Nature.* 2022.
12. *McGranahan N. & Swanton C.* Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell.* 2017; 168: 13-628.
13. *Christensen D.S., et al.* Treatment Represents a Key Driver of Metastatic Cancer Evolution. *Cancer Res.* 2022; 82: 2918-2927.
14. *Madan E., et al.* Cell Competition in Carcinogenesis. *Cancer Res.* 2022; 82: 4487-4496.
15. *Malagoli Tagliazucchi G., Wiecek A.J., Withnell E. & Secrier M.* Genomic and microenvironmental heterogeneity shaping epithelial-to-mesenchymal trajectories in cancer. *Nat Commun.* 2023; 14: 789.
16. *Elkholi I.E., Lalonde A., Park M. & Côté J.F.* Breast Cancer Metastatic Dormancy and Relapse: An Enigma of Microenvironment(s). *Cancer Res.* 2022; 82: 4497-4510.
17. *Catania F., Ujvari B., Roche B., Capp J.-P. & Thomas F.* Bridging tumorigenesis and therapy resistance with a non-darwinian and non-lamarckian mechanism of adaptive evolution. *Frontiers in Oncology.* 2021; 11: 732081.
18. *Vasan N., Baselga J. & Hyman D.M.* A view on drug resistance in cancer. *Nature.* 2019; 575: 299-309.

Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения «Санкт-  
Петербургский клинический  
научно-практический  
центр специализированных  
видов медицинской помощи  
(онкологический)»,

(Санкт-Петербург, Россия)

# ПРЯМАЯ ФОТОГЕНЕРАЦИЯ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ ДЛЯ ТЕРАПИИ РАКА\*

А.А. Богданов, В.В. Клименко, Ан.А. Богданов, Н.А. Верлов,  
В.М. Моисеенко

## DIRECT PHOTOGENERATION OF SINGLET OXYGEN IN BIOLOGICAL MEDIUM FOR CANCER THERAPY

**А.А. Богданов**

Кандидат физико-математических наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.  
ORCID: 0000-0002-7887-4635.

**В.В. Клименко**

Младший научный сотрудник ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.  
ORCID: 0000-0002-6234-0604.

**Ан.А. Богданов**

Младший научный сотрудник ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.  
ORCID: 0000-0002-0824-6633.

**Н.А. Верлов**

Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

**В.М. Моисеенко**

член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.  
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

**A.A. Bogdanov**

PhD, Deputy director for science,  
Saint Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized Types of Medical Care  
(Oncological).

197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.  
ORCID: 0000-0002-7887-4635.

**V.V. Klimenko**

Junior researcher, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized  
Types of Medical Care (Oncological).

197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.  
ORCID: 0000-0002-6234-0604

\* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20050, <https://rscf.ru/project/22-25-20050/>, и гранта Санкт-Петербургского научного фонда в соответствии с Соглашением от 15 апреля 2022 г. № 51/2022.



An.A. Bogdanov

Junior researcher, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized Types of Medical Care (Oncological).  
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.

ORCID: 0000-0002-0824-6633

N.A. Verlov

PhD, Leading researcher, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized Types of Medical Care (Oncological).  
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.

V.M. Moiseyenko

Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, DSc, PhD, MD, Director, Saint Petersburg Clinical Research and  
Practical Centre of Specialized Types of Medical Care (Oncological). Saint Petersburg, Russia.

ORCID: 0000-0003-4807-7915

Прогресс в лечении рака требует постоянного совершенствования и поиска новых методов его терапии. В настоящее время методы прямой фотогенерации синглетного кислорода в тканях инфракрасными (ИК) лазерами могут стать эффективной альтернативой фотодинамической терапии опухолей. Физическим ограничением для применения данных методов в биологической среде является низкое сечение поглощения молекулярного кислорода. Для преодоления этого ограничения необходимо использовать высокие плотности мощности ИК-излучения, что в живой системе ограничено тепловыми эффектами. Перспективным направлением развития данного подхода может быть использование импульсных режимов лазерного облучения. Решение проблемы прямой фотогенерации цитотоксических концентраций синглетного кислорода в биологической среде, включая опухолевую ткань, без сопутствующего нагрева до биокритических температур позволит разработать новые эффективные и безопасные методы лечения злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** синглетный кислород, прямая фотогенерация, активные формы кислорода, терапия рака, фотобиомодуляция.

Advances in cancer treatment require continuous improvement and the search for new therapies. Methods for direct photogeneration of singlet oxygen in tissue using IR lasers may be an effective alternative to photodynamic tumor therapy. The physical limitation for the direct photogeneration of singlet oxygen in a biological medium is the low absorption cross section of molecular oxygen. To overcome this limitation, it is necessary to use infrared radiation with a high power density, which in a living system is limited by thermal effects. A promising direction in the development of this approach could be the use of pulsed laser irradiation. By solving the problem of direct photogeneration of cytotoxic concentrations of singlet oxygen in a biological environment, including tumor tissue, without simultaneous heating to biocritical temperatures, it is possible to develop new effective and safe methods for the treatment of malignant neoplasms.

**Key words:** single oxygen, direct photogeneration, reactive oxygen species, cancer therapy, photobiomodulation.

## Введение

На сегодняшний день фотодинамическая терапия (ФДТ) является дополнительным перспективным малоинвазивным методом лечения солидных опухолей [1–3]. В основе эффекта ФДТ лежит применение (введение в организм) фотосенсибилизаторов (ФС) – фоточувствительных молекул. При возбуждении излучением (напр., лазерным) на длинах волн их максимума поглощения они передают энергию растворенному молекулярному кислороду ( $^3\text{O}_2$ ), приводя к образованию активных форм кислорода, – в первую очередь, синглетного кислорода ( $^1\text{O}_2$ ). Синглетный кислород окисляет окружающие биомолекулы, что в итоге приводит к гибели опухолевых клеток путем апоптоза и/или некроза, к нарушениям микроциркуляторного русла опухоли, к стимуляции противоопухолевого иммунного ответа [4–6]. Отметим, что существует прямая зависимость эффективности ФДТ от количества наработанного синглетного кислорода, поэтому количественные методы измерения генерации синглетного кислорода во время терапии имеют огромное значение как для доклинических исследований, так и для клинической

практики [7]. Также, по сравнению с традиционными терапевтическими методами, ФДТ может обладать большей селективностью воздействия на опухоль благодаря тенденции лучшего накопления фотосенсибилизаторов в опухоли по сравнению с нормальной тканью за счет измененных васкуляризации и метаболизма, а также прицельному воздействию лазерного излучения на опухолевый очаг [1–6].

В то же время ФДТ обладает рядом клинических побочных эффектов, основным из которых является фотосенсибилизация кожи и глаз после введения ФС, что приводит к необходимости световой изоляции пациентов на достаточно длительное время. Токсические и аллергические реакции зачастую не позволяют применять ФС с частотой, необходимой для эффективного подавления опухолевого процесса [8, 9]. Биофизическим ограничением эффективности ФДТ является относительно низкая оксигенация опухолевой ткани [10, 11]. Проблему оксигенации можно частично решить использованием более низких интенсивностей излучения или применением импульсно-периодических режимов облучения,

которые повышают биологическую эффективность воздействия, но также приводят к увеличению длительности терапевтических процедур [12–14]. Также лимитирующими факторами эффективности ФДТ являются гетерогенное накопление ФС в опухоли и выгорание ФС во время облучения [15, 16].

Весьма привлекательной является идея прямой фотогенерации синглетного кислорода в опухоли без использования ФС, например, инфракрасным лазерным излучением [17, 18]. Однако оптическое возбуждение молекулярного кислорода слабоэффективно, и для достижения биологически значимых (цитотоксических) концентраций синглетного кислорода необходимо использовать высокие плотности мощности лазерного излучения. При этом основной проблемой прямой фотогенерации синглетного кислорода в биологической среде становится более высокое поглощение излучения в ИК-области молекулами воды, что приводит к нагреву ткани и нежелательному термическому поражению. Перспективным направлением развития данного подхода может быть использование импульсных режимов лазерного облучения – по аналогии с режимами, разработанными для стандартной ФДТ опухолей [13]. Решение проблемы прямой фотогенерации цитотоксических концентраций синглетного кислорода в биологической среде, включая опухолевую ткань, без сопутствующего нагрева до биокритических температур позволит разработать новые эффективные и безопасные методы лечения злокачественных новообразований.

В данном обзоре обобщены результаты экспериментальных исследований по прямой фотогенерации синглетного кислорода в растворах и биологических средах, а также результаты имеющихся смежных исследований по применению ИК-излучения для фотобиомодуляции за счет генерации активных форм кислорода. Эти исследования создают предпосылки для использования в онкологии.

### Прямая фотогенерация синглетного кислорода в растворах

Синглетный кислород  $^1\text{O}_2$  является возбужденным состоянием молекулярного кислорода. При воздействии ИК-лазерного излучения в диапазоне длин волн около 765 нм, 1064 нм и 1260–1280 нм возможен переход молекулярного кислорода из основного триплетного состояния в возбужденное синглетное состояние. Синглетный кислород является активным химическим окислителем и может проводить к повреждению биологических объектов [19]. Оптическое возбуждение молекулярного кислорода имеет слабую эффективность и для достижения биологически значимых концентраций синглетного кислорода необходимо использовать высокие плотности мощности лазерного излучения – например, на длине волны 1270 нм.

Возможность прямой лазерной фотогенерации синглетного кислорода в различных растворителях

была показана в большом количестве работ [19–22]. Например, в работе Jockusch S. и соавторов [20] было продемонстрировано прямое возбуждение молекулярного кислорода на длине волны 1064 нм и обнаружена люминесценция синглетного кислорода на длине волны 1270 нм. Синглетный кислород был получен в конденсированной фазе при температуре  $-196\text{ }^\circ\text{C}$  без использования фотосенсибилизаторов. В то же время наибольшую эффективность прямой фотогенерации синглетного кислорода можно наблюдать в четыреххлористом углероде  $\text{CCl}_4$  с использованием метода химических ловушек, поскольку в данном растворителе концентрация триплетного молекулярного кислорода имеет высокие значения около 2,9 мМ, а время жизни возбужденного синглетного кислорода  $^1\text{O}_2$  составляет порядка 25–30 мс. Химическая ловушка 1,3-дифенилизобензофуран (DPIBF) в четыреххлористом углероде  $\text{CCl}_4$  имеет высокую константу скорости реакции с синглетным кислородом  $^1\text{O}_2$  около  $10^9\text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  и характерный спектр поглощения с максимумом на 416 нм. При взаимодействии химической ловушки DPIBF с синглетным кислородом происходит снижение поглощения раствора на длине волны 416 нм пропорционально концентрации образовавшегося синглетного кислорода  $^1\text{O}_2$  [23]. В работах Krasnovsky A. и соавт. [21, 22] было представлено исследование скорости фотоокисления химических ловушек в четыреххлористом углероде и в воде при фотосенсибилизированной генерации синглетного кислорода с использованием порфирина и при прямом возбуждении молекулярного кислорода. При одинаковой плотности мощности излучения отношение скоростей возбуждения кислорода составило  $\sim 10^4$ . Основным результатом работ было определение значения молярного коэффициента поглощения и сечения поглощения света на длинах волн – 1273, 765 нм и 1073 нм, соответствующим максимумам поглощения кислорода. Отношение сечения поглощения света на длинах волн – 1273, 765 нм составило 7/1 в четыреххлористом углероде и 1,5/1 в воде. Эффект был обусловлен уменьшением молярного коэффициента поглощения при переходе от неполярных растворителей к воде.

Таким образом, были получены экспериментальные данные, демонстрирующие возможность генерации синглетного кислорода путем прямого лазерного возбуждения молекулярного кислорода в органических растворителях и в воде. Полученные спектры поглощения кислорода в ИК области 700–1300 нм позволили выявить специфические длины волн (765 нм, 1064 и 1273 нм) для дальнейшего исследования генерации синглетного кислорода в биологических средах. Данная информация имеет фундаментальное значение для понимания спектроскопии молекулярного кислорода, а также практическое значение для создания новых методик прямой

фотогенерации синглетного кислорода и оценки ее биологического действия.

### Прямая фотогенерация синглетного кислорода в биологических средах

Существует ряд исследований, в которых демонстрируется, что фотогенерация синглетного кислорода в биологических средах под действием лазерного излучения происходит непосредственно из-за генерации и действия синглетного кислорода и активных форм кислорода (АФК), а не является следствием температурного воздействия из-за поглощения среды [24–26].

В работе Sokolovski S. и соавт. [24] было показано, что при воздействии излучением полупроводниково-го лазера 1268 нм на клетки HeLa при дозе облучения 120 Дж/см<sup>2</sup> наблюдается генерация активных форм кислорода, приводящая к достоверной клеточной гибели. В работе Saenko Y. и соавт. [25] представлено исследование выживаемости клеток HCT-116 и CHO-K при воздействии излучением лазера с длиной волны 1265 нм. Лазерное облучение клеток HCT-116 и CHO-K вызывало их дозозависимую гибель за счет увеличения внутриклеточной концентрации активных форм кислорода, увеличения повреждения ДНК, снижения митохондриального потенциала и снижения уровня глутатиона. При дозе облучения 400 Дж/см<sup>2</sup> была продемонстрирована гибель 25% клеток. В работе Anquez F и соавт. [26] были выполнены исследования воздействия ИК-излучения на клеточную культуру рака молочной железы MCF-7 в диапазоне длин волн 1200–1300 нм при использовании фокусированного лазерного излучения для минимизации теплового эффекта. Было показано, что длина волны 1273 нм соответствовала максимуму цитотоксического эффекта на клетках. Авторами впервые была определена пороговая доза облучения 360 000 Дж/см<sup>2</sup>, на длине волны 1273 нм приводящая к 100% гибели клеток MCF-7. Такая же доза облучения на длине волны 1300 нм не приводила к цитотоксическому воздействию за счет одного лишь теплового эффекта. В недавней работе Novikova и соавт. было продемонстрировано, что воздействие лазерным излучением на длине волны 1267 нм в дозе 200 Дж/см<sup>2</sup> на одиночные клетки меланомы В16 приводит к образованию в них синглетного кислорода и вызывает апоптотическую гибель за счет активации переходной поры проницаемости митохондрий [27]. При этом такое же воздействие не вызывало подобных эффектов на нормальных фибробластах. Отметим, что в связанной работе Dremin и соавт. была произведена компьютерная симуляция теплового воздействия используемого режима лазера, и было показано, что при нем не должно происходить значимого нагрева культуральной среды [28].

В работе Vreghnoј и соавт. [29] было проведено исследование 30-минутного воздействия лазерного

излучения 765 нм и 800 нм мощностью 700 мВт, сфокусированного внутри и снаружи отдельных клеток эпидермальной карциномы шейки матки HeLa. Было показано, что при воздействии излучением 765 нм наблюдается достоверный цитотоксический эффект на опухолевых клетках. В работе Blazquez-Castro и соавт. [30] было показано, что лазерное излучение 765 нм, сфокусированное внутри клетки, может влиять на клеточный цикл за счет генерации синглетного кислорода. При этом фокусировка в цитоплазме вызывала умеренное усиление пролиферации, в то время как облучение ядра приводило к существенной задержке начала и завершения митоза. Однако несмотря на потенциальную выгоду с точки зрения минимизации тепловых эффектов, данных о возможности эффективного использования лазерного излучения 765 нм с целью генерации цитотоксических концентраций синглетного кислорода в биологической среде на настоящий момент недостаточно. Возможно, это связано с отсутствием лазерных систем необходимой мощности для данной длины волны. Кроме того, экспериментальные данные, полученные методом фотодеградации химических ловушек, свидетельствуют о том, что эффективное сечение поглощения молекулярного кислорода в воде на длине волны 1273 нм больше, чем на длине 765 нм в 1,5 раза [20]. Данный факт, в сочетании с созданием современных мощных лазеров, на наш взгляд, делает полосу поглощения молекулярного кислорода в окрестностях 1273 нм более привлекательной для разработки методик прямой фотогенерации цитотоксических концентраций синглетного кислорода в биологической среде. В дальнейшем эти методики могут быть транслированы в онкологическую практику.

### Фотобиомодуляция ИК-излучением

В последнее время многие исследователи, специализирующиеся в различных дисциплинах, сосредоточили свои усилия на изучении эффектов низкоинтенсивного светового облучения (фотобиомодуляции) как перспективной терапевтической технологии. Одним из приоритетных направлений ее развития является поиск новых диапазонов длин волн лазерного излучения для применения лазера в лечении аутоиммунных и онкологических заболеваний, часто сопровождающихся нарушениями в антиоксидантной системе организма. Длина волны лазера в пределах 1265–1275 нм соответствует максимальной полосе поглощения кислорода, поэтому воздействие фотобиомодулирующего излучения на модели *in vivo* в данном диапазоне спектра представляет особый интерес для доклинических исследований.

Например, в работе Dolgova D. и соавт. [31] представлены результаты исследований воздействия непрерывным лазерным излучением с длиной волны 1270 нм на мышью BALB/c при плотности энергии



0,12 и 1,2 Дж/см<sup>2</sup>. Было показано, что такой режим индуцирует как локальные, так и системные эффекты ИК-фотобиомодуляции – противовоспалительный и пролиферативный. Предположительно, это происходит за счет кратковременного повышения уровня активных форм кислорода, которые активируют антиоксидантную систему клетки. Авторы статьи предлагают провести дальнейшие исследования с более высокими дозами облучения для оценки возможности лечения опухолей меланомы на модель мышей BALB/c.

С другой стороны, использование неповреждающего лазерного излучения может представлять собой новый подход к усилению иммунного ответа на антиген – например, при внутрикожной вакцинации [32]. В частности, исследование Kashiwagi S и соавт. [33] показало, что сильный ответ на вакцину можно индуцировать с помощью относительно простых лазерных систем малой мощности. В исследовании использовали непрерывный лазер ближнего инфракрасного диапазона. Авторы показали, что воздействие лазерным ИК-излучением повышает экспрессию специфических хемокинов в коже, что приводит к активации дендритных клеток, и такое воздействие безопасно для использования как у мышей, так и у людей.

В работе Kimizuka Y. и соавт. [34] также представлена новая стратегия усиления иммунного ответа на внутрикожную вакцинацию за счет обработки поверхности кожи маломощным непрерывным лазером ближнего ИК-диапазона перед вакцинацией. Данная методика позиционируется как возможная замена химического адьюванта, который нередко приводит к неблагоприятным последствиям. Авторы исследовали причину возникновения иммунологического ответа при воздействии непрерывного лазера с длиной волны 1064 нм на экспериментальной модели мышей. Было обнаружено, что кратковременное воздействие непрерывного ИК-лазера стимулирует тучные клетки за счет образования активных форм кислорода, создает иммуностимулирующую среду в тканях и обеспечивает сигналы миграции дендритных клеток CD103<sup>+</sup> дермы, не вызывая длительного воспаления и в конечном итоге усиливая адаптивный иммунный ответ.

В работе Katagiri W и соавт. [35] было представлено исследование комбинированного воздействия лазерного излучения на двух длинах волн 1064 нм и 1270 нм. Было показано, что специфическая комбинация лазерного излучения при низкой плотности мощности (250–400 мВт/см<sup>2</sup> для 1064 нм и 55–65 мВт/см<sup>2</sup> для 1270 нм) модулирует митохондриальную ретроградную передачу сигналов, приводит к повышению внутриклеточного кальция и генерации активных форм кислорода в Т-клетках. Было показано, что ИК-излучение может привести к высвобождению оксида азота, потенциального индуктора данных изменений.

В работе Yokomizo S. и соавт. [36] было исследовано влияние ИК-лазера и химических адьювантов на иммуногенность через 1, 2 и 4 недели после внутрикожной вакцинации против вируса гриппа у мышей. Лазерный адьювант усиливал ранний ответ антител, в то время как широко используемый квасцовый адьювант индуцировал более поздний ответ. Адьюванты типа «масло в воде» и алюминиевые адьюванты, но не ИК-лазер, вызывали эскалацию ответов TH2 с ответами аллергенного иммуноглобулина E. Эффект ИК-лазера был значительно подавлен у мышей с нокаутом гена BATF (фактор транскрипции лейциновой молнии, ATF-подобный), что указывает на критическую роль кластера дифференцировки дендритных клеток CD103<sup>+</sup>. Авторы предполагают, что ИК-лазерный адьювант является альтернативой химическим и биологическим агентам для своевременной борьбы с возникающими инфекционными заболеваниями. Кроме того, его иммуномодулирующее свойство может быть использовано для повышения эффективности иммунотерапии аллергии и рака.

В работе Gelfand J. и соавт. [37] было проведено пилотное клиническое исследование на 18 пациентах ИК-лазерного адьюванта для вакцинации. По данным биопсии, в области облучения наблюдалось значительное снижение количества CD1a<sup>+</sup> клеток Лангерганса и CD11c<sup>+</sup> дермальных дендритных клеток, что соответствует повышенной миграционной активности этих клеток. Признаков термического повреждения кожи не наблюдалось. Авторы сообщают что ИК-лазерный адьювант является безопасным, хорошо переносимым для внутрикожной вакцинации людей, а главное, приводит к активации кожных иммунных клеток.

Таким образом, в большинстве экспериментальных исследований по фотобиомодуляции с использованием ИК-излучения было показано, что именно активные формы кислорода приводят к иммуномодуляции и активации дендритных клеток, а также было продемонстрировано усиление иммунного ответа при комбинированном применении ИК-лазеров в качестве адьюванта с внутрикожной вакцинацией против вируса гриппа у мышей. В клинических исследованиях на пациентах было показано, что облучение отдельно взятым ИК-лазером 1064 нм приводило к статистически значимому увеличению количества антиген презентующих клеток и повышению кожной миграции дендритных клеток, вызванному безболезненным, неразрушающим лазерным воздействием. Данные факты свидетельствуют в пользу того, что применение ИК-лазерного излучения для прямой фотогенерации синглетного кислорода может иметь не только цитотоксический эффект за счет окисления биомолекул, но и иммунные эффекты за счет фотобиомодуляции. Однако в данном направлении требуются дополнительные исследования.

## Заключение

Идея прямой фотогенерации синглетного кислорода в опухолевой ткани без использования ФС – например, инфракрасным лазерным излучением, является весьма привлекательной. Физическим ограничением для применения данного метода в биологической среде является низкое сечение поглощения молекулярного кислорода. Для преодоления этого ограничения необходимо использовать высокие плотности мощности ИК излучения, что в живой системе ограничено тепловыми эффектами. Перспективным направлением развития данного подхода может быть использование импульсных режимов лазерного облучения.

Решение проблемы прямой фотогенерации цитотоксических концентраций синглетного кислорода

в биологической среде, включая опухолевую ткань, без сопутствующего нагрева до биокритических температур позволит разработать новые эффективные и безопасные методы лечения злокачественных новообразований.

## Используемые сокращения:

$^1\text{O}_2$  – синглетный кислород;  
 $^3\text{O}_2$  – триплетный кислород;  
 DPBF – 1,3-дифенилизобензофуран;  
 АФК – активные формы кислорода;  
 ИК – инфракрасный;  
 ФДТ – фотодинамическая терапия;  
 ФС – фотосенсибилизатор.

## Список литературы

1. Allison R.R., Sibata C.H. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: a clinical review // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2010. – Vol. 7, № 2. – P. 61–75.
2. Correia J.H., Rodrigues J.A., Pimenta S., Dong T., Yang Z. Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions // Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 13, № 9.
3. Аккалаева А.Э., Клименко В.В., Аванесян А.А., Егоренков В.В., Богданов А.А., Моисеенко В.М. Возможности применения внутрипросветной фотодинамической терапии в онкологии (обзор) // Практическая онкология. – 2022. – Т. 23, № 2. – С. 100–108.
4. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity // Nature Reviews Cancer. – 2006. – Vol. 6, № 7. – P. 535–545.
5. Dolmans D.E.J.G.J., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer // Nature Reviews Cancer. – 2003. – Vol. 3, № 5. – P. 380–387.
6. dos Santos A.F., de Almeida D.R.Q., Terra L.F., Baptista M.S., Labriola L. Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review // Journal of Cancer Metastasis and Treatment. – 2019. – Vol. 5. – P. 25.
7. Li B., Lin L., Lin H., Wilson B.C. Photosensitized singlet oxygen generation and detection: Recent advances and future perspectives in cancer photodynamic therapy // J Biophotonics. – 2016. – Vol. 9, № 11–12. – P. 1314–1325.
8. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.H., Childs C.J., Sibata C.H. Photosensitizers in clinical PDT // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. 27–42.
9. Gunaydin G., Gedik M. E., Ayan S. Photodynamic Therapy-Current Limitations and Novel Approaches // Front Chem. – 2021. – Vol. 9. – P. 691697.
10. Foster T.H., Hartley D.F., Nichols M.G., Hilf R. Fluence rate effects in photodynamic therapy of multicell tumor spheroids // Cancer Res. – 1993. – Vol. 53, № 6. – P. 1249–54.
11. Wan Y., Fu L.-H., Li C., Lin J., Huang P. Conquering the Hypoxia Limitation for Photodynamic Therapy // Advanced Materials. – 2021. – Vol. 33, № 48. – P. 2103978.
12. Henderson B.W., Busch T.M., Vaughan L.A., Frawley N.P., Babich D., Sosa T.A., Zollo J.D., Dee A.S., Cooper M.T., Bellnier D.A., Greco W.R., Oseroff A.R. Photofrin photodynamic therapy can significantly deplete or preserve oxygenation in human basal cell carcinomas during treatment, depending on fluence rate // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60, № 3. – P. 525–9.
13. 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 Photodyn Ther. – 2016. – Vol. 13. – P. 101–107.
14. Turan I.S., Yildiz D., Tursoy A., Gunaydin G., Akkaya E.U. A Bifunctional Photosensitizer for Enhanced Fractional Photodynamic Therapy: Singlet Oxygen Generation in the Presence and Absence of Light // Angewandte Chemie International Edition. – 2016. – Vol. 55, № 8. – P. 2875–2878.
15. Atif M., Zellweger M., Wagnieres G. Review of the role played by the photosensitizer's photobleaching during photodynamic therapy // Journal of Optoelectronics and Advanced Materials. – 2016. – Vol. 18, № ARTICLE. – P. 338–350.
16. Strattonnikov A.A., Meerovich G.A., Loschenov V.B. Photobleaching of photosensitizers applied for photodynamic therapy // Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy IX. – Vol. 3909 –SPIE, 2000. – P. 81–91.

17. Krasnovsky A.A., Roubal Y.V., Strizbakov A.A. Rates of  $1O_2$  ( $1\Delta g$ ) production upon direct excitation of molecular oxygen by 1270nm laser radiation in air-saturated alcohols and micellar aqueous dispersions // *Chemical Physics Letters*. – 2008. – Vol. 458, № 1. – P. 195–199.
18. Krasnovsky A.A., Ambartzumian R.V. Tetracene oxygenation caused by infrared excitation of molecular oxygen in air-saturated solutions: the photoreaction action spectrum and spectroscopic parameters of the  $1\Delta g \leftarrow 3\Sigma g^-$  transition in oxygen molecules // *Chemical Physics Letters*. – 2004. – Vol. 400, № 4. – P. 531–535.
19. Blázquez-Castro A. Direct (1)O(2) optical excitation: A tool for redox biology // *Redox Biol*. – 2017. – Vol. 13. – C. 39–59.
20. Jockusch S., Turro N.J., Thompson E.K., Gouterman M., Callis J.B., Khalil G.E. Singlet molecular oxygen by direct excitation // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2008. – Vol. 7, № 2. – P. 235–239.
21. Krasnovsky A.A., Kozlov A.S., Roubal Y.V. Photochemical investigation of the IR absorption bands of molecular oxygen in organic and aqueous environment // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2012. – Vol. 11, № 6. – P. 988–997.
22. Krasnovsky A.A., Kozlov A.S. Photonics of dissolved oxygen molecules. Comparison of the rates of direct and photosensitized excitation of oxygen and reevaluation of the oxygen absorption coefficients // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. – 2016. – Vol. 329. – P. 167–174.
23. Young R.H., Brewer D., Keller R.A. Determination of rate constants of reaction and lifetimes of singlet oxygen in solution by a flash photolysis technique // *Journal of the American Chemical Society*. – 1973. – Vol. 95, № 2. – P. 375–379.
24. Sokolowski S.G., Zolotovskaya S.A., Goltsov A., Pourreyron C., South A.P., Rafailov E.U. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells // *Scientific Reports*. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 3484.
25. Saenko Y.V., Glushchenko E.S., Zolotovskii I.O., Sholokhov E., Kurkov A. Mitochondrial dependent oxidative stress in cell culture induced by laser radiation at 1265 nm // *Lasers Med Sci*. – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 405–13.
26. Anquez F., El Yazidi-Belkoura I., Randoux S., Suret P., Courtade E. Cancerous cell death from sensitizer free photoactivation of singlet oxygen // *Photochem Photobiol*. – 2012. – Vol. 88, № 1. – P. 167–74.
27. Novikova I.N., Potapova E.V., Dremine V.V., Dunaev A.V., Abramov A.Y. Laser-induced singlet oxygen selectively triggers oscillatory mitochondrial permeability transition and apoptosis in melanoma cell lines // *Life Sciences*. – 2022. – Vol. 304. – P. 120720.
28. Dremine V., Novikova I., Rafailov E. Simulation of thermal field distribution in biological tissue and cell culture media irradiated with infrared wavelengths // *Optics Express*. – 2022. – Vol. 30, № 13. – P. 23078–23089.
29. Bregnhøj M., Blázquez-Castro A., Westberg M., Breitenbach T., Ogilby P.R. Direct 765 nm Optical Excitation of Molecular Oxygen in Solution and in Single Mammalian Cells // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2015. – Vol. 119, № 17. – P. 5422–5429.
30. Blázquez-Castro A., Breitenbach T., Ogilby P.R. Cell cycle modulation through subcellular spatially resolved production of singlet oxygen via direct 765 nm irradiation: manipulating the onset of mitosis // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2018. – Vol. 17, № 10. – P. 1310–1318.
31. Dolgova D., Abakumova T., Gening T., Poludnyakova L., Zolotovskii I., Stoliarov D., Fotiadi A., Khokhlova A., Rafailov E., Sokolowski S. Anti-inflammatory and cell proliferative effect of the 1270 nm laser irradiation on the BALB/c nude mouse model involves activation of the cell antioxidant system // *Biomed Opt Express*. – 2019. – Vol. 10, № 8. – P. 4261–4275.
32. Kasbiwagi S., Brauns T., Gelfand J., Poznansky M.C. Laser vaccine adjuvants. History, progress, and potential // *Hum Vaccin Immunother*. – 2014. – Vol. 10, № 7. – P. 1892–907.
33. Kasbiwagi S., Yuan J., Forbes B., Hibert M.L., Lee E.L.Q., Whicher L., Goudie C., Yang Y., Chen T., Edelblute B., Collette B., Edington L., Trussler J., Nezivar J., Leblanc P., Bronson R., Tsukada K., Suematsu M., Dover J., Brauns T., Gelfand J., Poznansky M.C. Near-Infrared Laser Adjuvant for Influenza Vaccine // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e82899.
34. Kimizuka Y., Katagiri W., Locascio J.J., Shigeta A., Sasaki Y., Shibata M., Morse K., Sîrbulescu R.F., Miyatake M., Reeves P., Suematsu M., Gelfand J., Brauns T., Poznansky M.C., Tsukada K., Kasbiwagi S. Brief Exposure of Skin to Near-Infrared Laser Modulates Mast Cell Function and Augments the Immune Response // *J Immunol*. – 2018. – Vol. 201, № 12. – P. 3587–3603.
35. Katagiri W., Lee G., Tanushi A., Tsukada K., Choi H.S., Kasbiwagi S. High-throughput single-cell live imaging of photobiomodulation with multispectral near-infrared lasers in cultured T cells // *J Biomed Opt*. – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 1–18.
36. Yokomizo S., Katagiri W., Maki Y., Sano T., Inoue K., Fukushi M., Atochin D.N., Kushibiki T., Kawana A., Kimizuka Y. Brief exposure of skin to near-infrared laser augments early vaccine responses // *Nanophotonics*. – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. 3187–3197.
37. Gelfand J.A., Nazarian R.M., Kasbiwagi S., Brauns T., Martin B., Kimizuka Y., Korek S., Botvinick E., Elkins K., Thomas L., Locascio J., Parry B., Kelly K.M., Poznansky M.C. A pilot clinical trial of a near-infrared laser vaccine adjuvant: safety, tolerability, and cutaneous immune cell trafficking // *Faseb j*. – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 3074–3081.



## References

1. Allison R.R., Sibata C.H. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: a clinical review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010; 7(2): 61-75.
2. Correia J.H., Rodrigues J.A., Pimenta S., Dong T., Yang Z. Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions. *Pharmaceutics.* 2021; 13(9).
3. [Akkalaeva A.E., Klimenko V.V., Avanesyan A.A., Egorenkov V.V., Bogdanov A.A., Moiseyenko V.M. Possibilities of intraluminal photodynamic therapy in oncology (review). *Practical Oncology.* 2022; 23(2): 100-8 (In Russ)].
4. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nature Reviews Cancer.* 2006; 6(7): 535-45.
5. Dolmans D.E.J.G.J., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2003; 3(5): 380-7.
6. dos Santos A.F., de Almeida D.R.Q., Terra L.F., Baptista M.S., Labriola L. Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment.* 2019; 5: 25.
7. Li B., Lin L., Lin H., Wilson B.C. Photosensitized singlet oxygen generation and detection: Recent advances and future perspectives in cancer photodynamic therapy. *J Biophotonics.* 2016; 9(11-12): 1314-25.
8. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.H., Chibids C.J., Sibata C.H. Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2004; 1(1): 27-42.
9. Gunaydin G., Gedik M. E., Ayan S. Photodynamic Therapy-Current Limitations and Novel Approaches. *Front Chem.* 2021; 9: 691697.
10. Foster T.H., Hartley D.F., Nichols M.G., Hilf R. Fluence rate effects in photodynamic therapy of multicell tumor spheroids. *Cancer Res.* 1993; 53(6): 1249-54.
11. Wan Y., Fu L.-H., Li C., Lin J., Huang P. Conquering the Hypoxia Limitation for Photodynamic Therapy. *Advanced Materials.* 2021; 33(48): 2103978.
12. Henderson B.W., Busch T.M., Vaughan L.A., Frawley N.P., Babich D., Sosa T.A., et al. Photofrin photodynamic therapy can significantly deplete or preserve oxygenation in human basal cell carcinomas during treatment, depending on fluence rate. *Cancer Res.* 2000; 60(3): 525-9.
13. 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 Photodyn Ther.* 2016; 13: 101-7.
14. Turan I.S., Yildiz D., Turksay A., Gunaydin G., Akkaya E.U. A Bifunctional Photosensitizer for Enhanced Fractional Photodynamic Therapy: Singlet Oxygen Generation in the Presence and Absence of Light. *Angewandte Chemie International Edition.* 2016; 55(8): 2875-8.
15. Atif M., Zellweger M., Wagnieres G. Review of the role played by the photosensitizer's photobleaching during photodynamic therapy. *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials.* 2016; 18(ARTICLE): 338-50.
16. Strattonnikov A.A., Meerovich G.A., Loschenov V.B., editors. Photobleaching of photosensitizers applied for photodynamic therapy. *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy IX;* 2000: SPIE.
17. Krasnovsky A.A., Roumbal Y.V., Strizbakov A.A. Rates of  $^1O_2$  ( $^1\Delta_g$ ) production upon direct excitation of molecular oxygen by 1270nm laser radiation in air-saturated alcohols and micellar aqueous dispersions. *Chemical Physics Letters.* 2008; 458(1): 195-9.
18. Krasnovsky A.A., Ambartzumian R.V. Tetracene oxygenation caused by infrared excitation of molecular oxygen in air-saturated solutions: the photoreaction action spectrum and spectroscopic parameters of the  $^1\Delta_g \leftarrow ^3\Sigma_g^-$  transition in oxygen molecules. *Chemical Physics Letters.* 2004; 400(4): 531-5.
19. Blázquez-Castro A. Direct ( $^1O_2$ ) optical excitation: A tool for redox biology. *Redox Biol.* 2017; 13: 39-59.
20. Jockusch S., Turro N.J., Thompson E.K., Gouterman M., Callis J.B., Khalil G.E. Singlet molecular oxygen by direct excitation. *Photochemical & Photobiological Sciences.* 2008; 7(2): 235-9.
21. Krasnovsky A.A., Kozlov A.S., Roumbal Y.V. Photochemical investigation of the IR absorption bands of molecular oxygen in organic and aqueous environment. *Photochemical & Photobiological Sciences.* 2012; 11(6): 988-97.
22. Krasnovsky A.A., Kozlov A.S. Photonics of dissolved oxygen molecules. Comparison of the rates of direct and photosensitized excitation of oxygen and reevaluation of the oxygen absorption coefficients. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry.* 2016; 329: 167-74.
23. Young R.H., Brewer D., Keller R.A. Determination of rate constants of reaction and lifetimes of singlet oxygen in solution by a flash photolysis technique. *Journal of the American Chemical Society.* 1973; 95(2): 375-9.
24. So Sokolovski S.G., Zolotovskaya S.A., Goltsov A., Pourreyon C., South A.P., Rafailov E.U. Infrared laser pulse triggers increased singlet oxygen production in tumour cells. *Scientific Reports.* 2013; 3(1): 3484.
25. Saenko Y.V., Glushchenko E.S., Zolotovskii I.O., Sholokhov E., Kurkov A. Mitochondrial dependent oxidative stress in cell culture induced by laser radiation at 1265 nm. *Lasers Med Sci.* 2016; 31(3): 405-13.

26. Anquez F., El Yazidi-Belkoura I., Randoux S., Suret P., Courtade E. Cancerous cell death from sensitizer free photoactivation of singlet oxygen. *Photochem Photobiol.* 2012; 88(1): 167-74.

27. Novikova I.N., Potapova E.V., Dremmin V.V., Dunaev A.V., Abramov A.Y. Laser-induced singlet oxygen selectively triggers oscillatory mitochondrial permeability transition and apoptosis in melanoma cell lines. *Life Sciences.* 2022; 304: 120720.

28. Dremmin V., Novikova I., Rafailov E. Simulation of thermal field distribution in biological tissue and cell culture media irradiated with infrared wavelengths. *Opt Express.* 2022; 30(13): 23078-89.

29. Bregnbøj M., Blázquez-Castro A., Westberg M., Breitenbach T., Ogilby P.R. Direct 765 nm Optical Excitation of Molecular Oxygen in Solution and in Single Mammalian Cells. *The Journal of Physical Chemistry B.* 2015; 119(17): 5422-9.

30. Blázquez-Castro A., Breitenbach T., Ogilby P.R. Cell cycle modulation through subcellular spatially resolved production of singlet oxygen via direct 765 nm irradiation: manipulating the onset of mitosis. *Photochemical & Photobiological Sciences.* 2018; 17(10): 1310-8.

31. Dolgova D., Abakumova T., Gening T., Poludnyakova L., Zolotovskii I., Stoliarov D., et al. Anti-inflammatory and cell proliferative effect of the 1270 nm laser irradiation on the BALB/c nude mouse model involves activation of the cell antioxidant system. *Biomed Opt Express.* 2019; 10(8): 4261-75.

32. Kasbiwagi S., Brauns T., Gelfand J., Poznansky M.C. Laser vaccine adjuvants. History, progress, and potential. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(7): 1892-907.

33. Kasbiwagi S., Yuan J., Forbes B., Hibert M.L., Lee E.L.Q., Whicher L., et al. Near-Infrared Laser Adjuvant for Influenza Vaccine. *PLOS ONE.* 2013; 8(12): e82899.

34. Kimizuka Y., Katagiri W., Locascio J.J., Shigeta A., Sasaki Y., Shibata M., et al. Brief Exposure of Skin to Near-Infrared Laser Modulates Mast Cell Function and Augments the Immune Response. *J Immunol.* 2018; 201(12): 3587-603.

35. Katagiri W., Lee G., Tanushi A., Tsukada K., Choi H.S., Kasbiwagi S. High-throughput single-cell live imaging of photobiomodulation with multispectral near-infrared lasers in cultured T cells. *J Biomed Opt.* 2020; 25(3): 1-18.

36. Yokomizo S., Katagiri W., Maki Y., Sano T., Inoue K., Fukushi M., et al. Brief exposure of skin to near-infrared laser augments early vaccine responses. *Nanophotonics.* 2021; 10(12): 3187-97.

37. Gelfand J.A., Nazarian R.M., Kasbiwagi S., Brauns T., Martin B., Kimizuka Y., et al. A pilot clinical trial of a near-infrared laser vaccine adjuvant: safety, tolerability, and cutaneous immune cell trafficking. *Faseb j.* 2019; 33(2): 3074-81.

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАЗАХ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ В ПЕЧЕНИ

<sup>1</sup> Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения  
«Городская клиническая  
онкологическая больница  
№ 1 Департамента  
здравоохранения Москвы»  
(Москва, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
«Национальный  
медицинский  
исследовательский центр  
онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Минздрава РФ  
(Москва, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное  
государственное  
автономное  
образовательное  
учреждение высшего  
образования «Первый  
МГМУ имени И.М. Сеченова»  
Минздрава РФ  
(Москва, Россия)

<sup>4</sup> Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
дополнительного  
профессионального  
образования «Российская  
медицинская академия  
непрерывного  
профессионального  
образования» Минздрава РФ  
(Москва, Россия)

<sup>5</sup> Новокузнецкий  
государственный институт  
усовершенствования  
врачей – филиал РМАНПО  
(Новокузнецк, Россия)

А.Н. Москаленко<sup>1</sup>, В.К. Лядов<sup>1,4,5</sup>, М.В. Черных<sup>2,3</sup>, И.В. Сагайдак<sup>2,4</sup>,  
Д.Г. Ищанов<sup>2</sup>, М.Р. Гарипов<sup>1</sup>, В.Н. Галкин<sup>1</sup>

## STEREOTACTIC RADIOTHERAPY VS. SURGERY IN THE TREATMENT OF COLORECTAL CANCER LIVER OLIGOMETASTASES

*А.Н. Москаленко<sup>1</sup>*

Врач-онколог отделения онкологии  
№ 4 ГБУЗ «Городская клиническая онко-  
логическая больница № 1 Департамента  
здравоохранения Москвы».  
117152, г. Москва, Загородное шоссе 18А.  
OrcidID: 0000-0002-2499-6637

*В.К. Лядов<sup>1,4,5</sup>*

Доктор медицинских наук, заведующий  
отделением онкологии № 4 ГБУЗ  
«Городская клиническая онкологиче-  
ская больница №1 Департамента  
здравоохранения Москвы», профессор  
кафедры онкологии и паллиативной  
медицины им. акад. А.И. Савицкого  
РМАНПО, профессор кафедры онкологии  
и паллиативной медицины им. акад.  
А.И. Савицкого РМАНПО, заведующий  
кафедрой онкологии Новокузнецкого го-  
сударственного института усовершен-  
ствования врачей – филиал РМАНПО.  
117152, г. Москва, Загородное шоссе 18А.  
ORCID: 0000-0002-7281-3591.  
SPIN-code: 5385-7889.

*М.В. Черных<sup>2,3</sup>*

Кандидат медицинских наук, замести-  
тель директора по лечебной работе  
НИИ КиЭР ФГБУ «Национальный меди-  
цинский исследовательский центр он-  
кологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава  
России, доцент кафедры онкологии,  
радиотерапии и пластической хирур-  
гии Сеченовского университета.  
115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

*И.В. Сагайдак<sup>2,4</sup>*

Доктор медицинских наук, профессор,  
ведущий научный сотрудник ФГБУ  
«Национальный медицинский исследо-  
вательский центр онкологии  
им. Н.Н. Блохина» Минздрава  
России, профессор кафедры онкологии и  
паллиативной медицины  
им. акад. А.И. Савицкого РМАНПО.  
115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

*Д.Г. Ищанов<sup>2</sup>*

Врач-онколог ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр  
онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России.  
115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

*М.Р. Гарипов<sup>1</sup>*

врач-онколог ГБУЗ «Городская  
клиническая онкологическая больница  
№ 1 Департамента здравоохранения  
Москвы».  
117152, г. Москва, Загородное шоссе 18А.

*В.Н. Галкин<sup>1</sup>*

Доктор медицинских наук, профессор.  
Главный врач ГБУЗ «Городская клиниче-  
ская онкологическая больница № 1  
Департамента  
здравоохранения Москвы».  
117152, г. Москва, Загородное шоссе 18А.  
ORCID: 0000-0002-6619-6179.  
SPIN-code: 3148-4843.

*A.N. Moskalenko<sup>1</sup>*

Oncologist of Division of Oncology № 4,  
Moscow State Clinical Oncology Hospital No  
1 of the Moscow Healthcare Department,  
Moscow, Russia.  
117152, Moscow, Zagorodnoe road, 18A  
ORCID: 0000-0002-2499-6637.

*V.K. Lyadov<sup>1,4,5</sup>*

PbD, Head of Division of Oncology № 4,  
Moscow State Clinical Oncology Hospital  
No1 of the Moscow Healthcare Department,  
Moscow, Russia. Associate Professor at the  
Chair of Oncology and Palliative Medicine  
named after Academician I.A. Savitsky,  
Russian Medical Academy of Continuous  
Professional Education, Moscow,  
Russia. Head of the Chair of Oncology,  
Novokuznetsk State Institute for Continuous  
Medical Education, Novokuznetsk  
117152, Moscow, Zagorodnoe road, 18A.  
ORCID: 0000-0002-7281-3591.  
SPIN-code: 5385-7889.



**M.V. Chernykh<sup>2,3</sup>**

MD N.N. The head of the department of radiotherapy.  
Blokbin National Medical Research Center of Oncology,  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation,  
Moscow, Russia.

(N.N. Blokbin NMRCO). Deputy director of Research Institute  
of Clinical and Experimental Radiology in Blokbin National  
Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of  
the Russian Federation, Moscow, Russia.  
(N.N. Blokbin NMRCO).  
115478, Moscow, Kasbirscoe shosse, 24.

**I.V. Sagaydak<sup>2,4</sup>**

P.H.D. Professor. Leading Researcher of the department of  
hepato-pancreatobiliary surgery FSBI N.N. Blokbin National  
Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of  
the Russian Federation, Moscow, Russia  
(N.N. Blokbin NMRCO)  
115478, Moscow, Kasbirscoe shosse 24.

**D.G. Ichshanov<sup>2</sup>**

Oncologist of the radiology department. N.N. Blokbin National  
Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of  
the Russian Federation, Moscow, Russia (N.N. Blokbin NMRCO).  
115478, Moscow, Kasbirscoe shosse 24.

**M.R. Garipov<sup>1</sup>**

Oncologist of Division of Oncology No4, Moscow State Clinical  
Oncology Hospital No1 of the Moscow Healthcare Department,  
Moscow, Russia.  
117152, Moscow, Zagorodnoe road, 18A.

**V.N. Galkin<sup>1</sup>**

PhD, Professor, Chief Medical Officer of the Moscow State  
Clinical Oncology Hospital No1 of the Moscow Healthcare  
Department, Moscow, Russia.  
117152, Moscow, Zagorodnoe road, 18A.  
ORCID: 0000-0002-6619-6179.  
SPIN-code: 3148-4843.

**Цель**

Золотым стандартом лечения резектабельных олигометастазов колоректального рака в печени является сочетание хирургической резекции и химиотерапии. Стереотаксическая лучевая терапия (stereotactic body radiotherapy – SBRT) является одним из возможных методов обеспечения локального контроля для нерезектабельных метастазов. Цель нашего исследования – сравнить результаты SBRT и резекции печени у пациентов с олигометастатическим поражением печени при колоректальном раке.

**Методы**

Ретроспективно оценены результаты лечения 62 пациентов в группе SBRT и 83 пациентов в группе хирургии. Были оценены двухгодичный локальный контроль (ЛК), двухгодичная общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота осложнений и токсичность в группах хирургического и лучевого лечения.

**Результаты**

В группе SBRT не было тяжелых радиационно-индуцированных осложнений, у 6 (9,5%) пациентов развилась токсичность I степени. В группе хирургии осложнения развились у 15 (18%) пациентов, отмечен 1 летальный исход. Медиана наблюдения составила 24,6 месяца в группе лучевой терапии и 22,8 месяца в группе хирургического лечения ( $p > 0,05$ ). Двухлетний ЛК составил 62% в группе SBRT и 80% в группе хирургии ( $p = 0,019$ ), а двухлетняя ОВ составила 69,5% в группе SBRT и 84,7% в группе хирургии ( $p = 0,03$ ). Средняя доза облучения составила 54 Гр. Доза  $\geq 51$  Гр установлена как значимый фактор улучшения ЛК.

**Вывод**

SBRT является безопасным и эффективным методом обеспечения ЛК олигометастазов колоректального рака в печени. Высокодозная SBRT в режиме гипофракционирования у отобранных пациентов с метастазами колоректального рака в печени сопоставимы с точки зрения обеспечения ЛК с хирургическим вмешательством. Необходимы дальнейшие исследования для индивидуализации показаний к данному методу лечения и оптимизации его методики.

**Ключевые слова:** Стереотаксическая лучевая терапия, колоректальный рак, олигометастатическое поражение печени, резекция печени.

**Purpose**

The gold standard of treatment for resectable colorectal cancer liver oligometastases is a combination of surgery and chemotherapy. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is one of possible methods to provide local control of unresectable liver malignances. The purpose of our study is to compare the results of SBRT and surgery in patients with oligometastatic lesions associated with colorectal cancer.

**Methods**

The results of treatment of 62 patients in SBRT group and 83 patients in surgery group were retrospective investigated. Morbidity and toxicity in both groups were evaluated. Local control (LC) and overall (OS) within 2 years after treatment were assessed.

**Results**

There were no severe radiation-induced morbidity in the SBRT group, only 9,5% of patients developed grade 1 toxicity. In the surgery group complication rate was 18%, 1 lethal outcome was noted. The median follow-up was 24.6 months in the radiotherapy group and 22.8 months in the surgery group ( $p > 0,05$ ). 2 year LC rates was 62% in the SBRT group and 80% in the surgery group ( $p = 0,019$ ), and the 2-year OS was 69.5% in the SBRT group and 84.7% in the surgery group ( $p = 0,03$ ). The median mean dose was 54 Gy. Dose  $\geq 51$  Gy, was a significant factor of improved local control.

### Conclusion

SBRT is a safe and effective method of providing local control of colorectal cancer liver oligometastases. High-dose SBRT in hypofractionation regimen in selected patients with colorectal liver oligometastases comparable in terms of local control with surgery. Further studies are required to individualize the indications for this treatment method and optimize its methodology.

**Key words:** Stereotactic radiation therapy, colorectal cancer, oligometastatic liver disease, hepatic resection.

### Введение

Согласно данным Globocan, в мировой структуре онкологических заболеваний колоректальный рак занимает III место (10,1%) по заболеваемости и II (9,4%) по смертности у обоих полов. В 2020 г. заболело более 1,8 млн человек и было отмечено более 800 тысяч летальных исходов [1]. Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза выявляют у 20–50% пациентов [2, 3]. Наиболее часто метастазы локализуются в печени, реже наблюдаются поражение легких и карциноматоз брюшины [4, 5].

Учитывая особенности течения заболевания у пациентов с единичными отдаленными метастазами, Европейское общество лучевой терапии и онкологии (ESTRO) и Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) в 2020 г. предложили классификацию олигометастазов [6], согласно которой наличие не более 5 метастатических очагов в одном или нескольких органах свидетельствует о факте олигометастатического процесса. В таких случаях применение комбинированного подхода к лечению, сочетающего обеспечение локального контроля метастазов и проведение системной лекарственной терапии, позволяет увеличить общую выживаемость больных [7].

Радикальная резекция печени в сочетании с системным противоопухолевым лечением позволяет достичь 5-летней общей выживаемости более чем у 40% пациентов с олигометастатическим процессом [8] и даже 71% при наличии солитарного метастаза рака толстой кишки в печени [9]. В то же время проведение резекции печени возможно лишь у 10–25% пациентов, что обусловлено анатомическими особенностями расположения очагов, функциональным состоянием паренхимы печени, соматическим статусом пациентов [4, 7, 10]. В связи с этим в последние годы наряду с традиционными хирургическими подходами активно развиваются различные варианты локального воздействия на метастатические очаги, одним из которых является стереотаксическая лучевая терапия (SBRT).

Цель нашего исследования – оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургии и SBRT при раке толстой кишки с олигометастатическим поражением печени.

### Материалы и методы

В группу SBRT было включено 62 пациента с олигометастазами колоректального рака в печени, которым проводилась стереотаксическая лучевая

терапия на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n=41) и клиники ПЭТ-Технолоджи в Подольске (n=21) в 2018–2020 гг. Группу хирургического лечения составили 83 пациента с олигометастазами колоректального рака в печени, подвергшиеся резекции печени различного объема на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n=63) и ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» (n=20) в 2019–2020 гг.

Критериями включения в данное ретроспективное исследование были: наличие 1–5 метастазов колоректального рака в печени, отсутствие неконтролируемых внепеченочных проявлений болезни, функциональный статус 0–2 по шкале ECOG, возраст пациентов не менее 18 лет и письменное оформленное информированное согласие.

Все больные, которым проводилась SBRT, были предварительно обсуждены на междисциплинарном консилиуме и признаны неоперабельными в силу малого объема остатка печени после проведенного ранее оперативного лечения (n=41), особенностей расположения метастатических очагов (n=15), сопутствующей патологии (n=6). Пациентам, соответствовавшим критериям резектабельности и операбельности, было предложено проведение оперативного лечения в объеме резекций печени различного объема.

Клинико-эпидемиологические характеристики групп исследования приведены в таблице 1.

Группы были сопоставимы по возрасту и полу, значениям T и N первичной опухоли, времени выявления метастазов в печени и частоте мутаций в генах семейства RAS (KRAS, NRAS). В то же время отмечались статистически значимые различия по соматическому статусу пациентов, числу метастазов, количеству проведенных линий ПХТ, размерам метастатических очагов, предшествовавшему локальному воздействию на метастатические очаги и наличию контролируемых внепеченочных проявлений болезни.

Так, в группе SBRT у 27 (45%) пациентов были выявлены солитарные метастазы, остальные больные имели от 2 до 4 очагов в печени. Внепеченочные контролируемые метастазы наблюдались у 17 (28,8%) пациентов: 13 – единичные очаги в легких, резецированные ранее либо в состоянии стабилизации на фоне проведения полихимиотерапии (ПХТ) и/или SBRT; 3 – поражение солитарного забрюшинного лимфатического узла, контролируемое с помощью SBRT; 1 – солитарный метастаз в тело 5 поясничного

Таблица 1.

## Характеристика исследуемых групп

Показатель	SBRT (n=62)	Хирургия (n=83)	p-value
Пол: м/ж (%)	30/32 (48,4/51,6)	40/43 (48,2/51,8)	1
ECOG, n (%)			
0	4 (6,5%)	24 (28,9%)	0,001
1	49 (79%)	54 (65,1%)	
2	9 (14,5%)	5 (6%)	
Возраст, лет (ср.±ст.отклонение)	61,6±12,3	60,8±10,6	0,558
Число линий ПХТ, n (%)			
0	0 (0%)	12 (14,4%)	<0,001
1	18 (29%)	57 (68,7%)	
2	22 (35,5%)	11 (13,3%)	
3	18 (29%)	3 (3,6%)	
4	4 (6,5%)	0 (0%)	
Степень дифференцировки первичной опухоли, n (%)			
1	8 (12,9%)	17 (20,5%)	0,508
2	50 (80,6%)	61 (73,5%)	
3	4 (6,5%)	5 (6%)	
Значение Т первичной опухоли, n (%)			
1	0 (0%)	1 (1,2%)	0,928
2	5 (8,1%)	8 (9,6%)	
3	34 (54,8%)	47 (56,6%)	
4	23 (37,1%)	27 (32,5%)	
Значение N первичной опухоли, n (%)			
0	20 (32,3%)	38 (45,8%)	0,205
1	24 (38,7%)	29 (34,9%)	
2	18 (29%)	16 (19,3%)	
Наличие RAS мутации (%)	39 (71%)	52 (68%)	0,707
Число метастазов, n (%)			0,001
1	29 (46,8%)	35 (42,2%)	
2	22 (35,5%)	17 (20,5%)	
3	10 (16,1%)	14 (16,9%)	
4-5	1 (1,6%)	17 (20,4%)	
Максимальный размер метастаза, см	2,5±1,3	3,4±2,0	0,007
Предшествовавшее локальное лечение, n (%)	47 (75,8%)	11 (13,2%)	<0,001
Внепеченочные очаги, n (%)	18 (29%)	6 (7,2%)	<0,001
Синхронные метастазы, n (%)	38 (61,3%)	48 (57,8%)	0,734



позвонка, на который проведена SBRT. У всех пациентов с синхронными метастазами первичная опухоль была удалена до начала лечения метастазов. В группе хирургического лечения внепеченочные очаги выявлялись существенно реже. У 6 (7,2%) пациентов отмечались единичные метастазы в легкие, которые были удалены хирургическим путем.

Также методика SBRT применялась у пациентов, получивших существенно больше линий лекарственной терапии. Кроме того, только у 15 (24,2%) больных SBRT стала первым методом локального воздействия на метастазы, в то время как в группе хирургии повторно оперированы на печени 11 (13,2%) пациентов. В то же время в группе хирургии было достоверно больше пациентов с 4–5 метастатическими очагами и больше их средний размер ( $p=0,006$ ). Таким образом, в нашем исследовании пациенты в группе SBRT были гораздо сильнее предпочтены в сравнении с группой хирургии и имели достоверно более короткий безрецидивный период. В группе лучевой терапии среднее время до последнего прогрессирования составило 8,2 мес. и 16,4 мес. в группе хирургии, что косвенно может характеризовать агрессивность течения опухолевого процесса.

### Использованные методики

Всем больным, включенным в исследования, проводили КТ-разметку и волюмометрию печени. Разовая и суммарная очаговая доза (СОД) определялись лечащим врачом. Стереотаксическая лучевая терапия проводилась в режиме гипофракционирования в среднем в 3 фракции. СОД составляла от 40 до 60 Гр в 3 фракции с медианой 54 Гр. В условиях радиологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина SBRT проводилась на ускорителе Clinac 2300iX; для достижения прецизионности терапии процедура выполнялась с задержкой дыхания на вдохе. В условиях клиники ПЭТ-Технолоджи в г. Подольск, в отличие от вышеописанной методики, применялись линейный ускоритель Clinac 6280 iX и брюшной пресс, нивелировавший дыхательные движения.

В связи с данными методическими различиями 41 (67%) пациент получил СОД  $\geq 51$  Гр в 3 фракции с разовой очаговой дозой  $\geq 17$  Гр, еще у 21 (33%) пациента СОД составила  $\leq 50$  Гр в 5 фр. с разовой очаговой дозой  $\leq 10$  Гр.

В группе оперированных пациентов атипичные резекции выполнены у 48 (57,8%) больных, реже проводились обширные резекции (22–26,5%) и анатомические сегментэктомии (13–15,7%). Лапароскопическим доступом была выполнена 21 операция (25%).

### Конечные точки и методики оценки

Конечные точки исследования: частота осложнений, постлучевая токсичность, локальный контроль, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования.

Все пациенты в группе SBRT получили ПХТ в полном объеме до проведения лучевой терапии, и, соответственно, отправлялись на динамическое наблюдение по завершении локальной терапии. Пациентам в группе хирургического лечения, не получившим ПХТ, после проведения резекции печени проводилось лекарственное лечение по соответствующей схеме. Всем пациентам в данных группах проводилось МСКТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием 1 раз в 3 мес. Локальный контроль оценивался согласно критериям EORTC-RECIST 1.1 [11].

Токсичность оценивалась согласно общим терминологическим критериям для нежелательных явлений (CTCAE) 5,0 [12]. Тяжесть послеоперационных осложнений оценивались согласно критериям Dindo-Clavien [13].

При отсутствии прогрессирования продолжалось динамическое наблюдение, при прогрессировании пациент повторно рассматривался на мультидисциплинарном консилиуме. Часть больных при олигопрогрессировании повторно рассматривались как кандидаты для локального воздействия, остальным проводилось лекарственное лечение.

Сравнение категориальных признаков проводили с помощью двустороннего точного теста Фишера, количественных – с помощью критерия Манна – Уитни. Оценка ЛК, ОВ и ВВП в группах пациентов была проведена методом Каплана-Майера. Для анализа влияния клинических факторов на ЛК, ОВ и ВВП использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

Статистическая обработка результатов проведена в программной среде R (версия 4.1.1) с использованием пакетов survival, survminer и ggplot2.

### Результаты

В группе лучевой терапии наблюдалась токсичность I степени по CTCAE 5.0, проявлявшаяся в виде тошноты, диареи и общего недомогания у 6 (9,5%) больных. Случаев радиоиндуцированной гепатотоксичности не было выявлено.

В группе хирургии отмечен 1 летальный исход: на 23 сутки после расширенной левосторонней гемигепатэктомии больная умерла от аррозионного кровотечения из правой печеночной вены. Частота осложнений составила 18%: преобладали внутрибрюшные жидкостные скопления, потребовавшие чрескожного дренирования у 12 (14%) больных. Средняя кровопотеря составила  $442 \pm 30$  мл.

Резекция R1, по данным гистологического исследования, была выполнена у 6 (7,2%) больных; при этом за время наблюдения локальный рецидив отмечен у 2 из них.

Медиана наблюдения составила 24,6 мес. в группе лучевой терапии и 22,8 мес. в группе хирургии (различия статистически не значимы). Анализ методом

Каплана-Майера показал лучшие показатели ОВ в группе хирургического лечения по сравнению с SBRT,  $p = 0,03$  (Рис. 1). Медиана ОВ в группе SBRT составила 30,7 мес., в группе хирургии на данный момент не достигнута. ЛК в группе хирургического лечения также был достоверно выше,  $p=0,19$  (Рисунок 2А). Однако при включении в анализ только пациентов из группы SBRT, получивших СОД  $\geq 51$  Гр, различия по ЛК между хирургией и SBRT утратили статистическую значимость,  $p=0,31$  (Рис. 2Б).

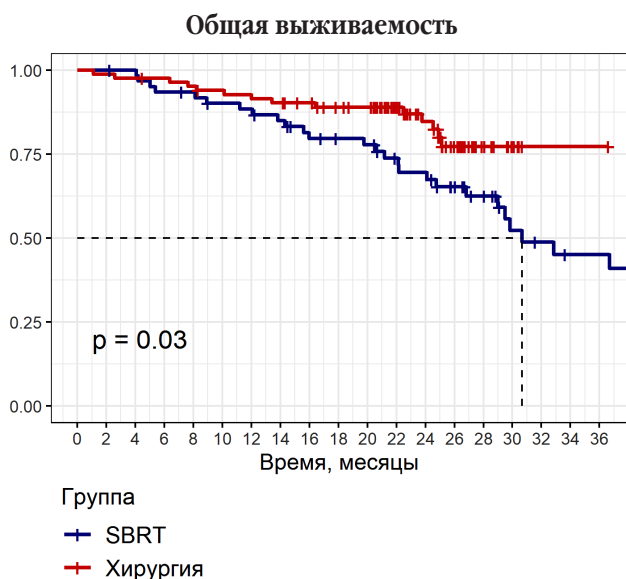


Рис. 1. Общая выживаемость в группах SBRT и хирургического лечения

Отдаленные результаты лечения представлены в таблице 2. Дополнительно представлены данные по канцер-специфической выживаемости, поскольку за время наблюдения в группе хирургии умерло от коронавирусной инфекции (COVID-19) 7 пациентов и в группе лучевой терапии – двое.

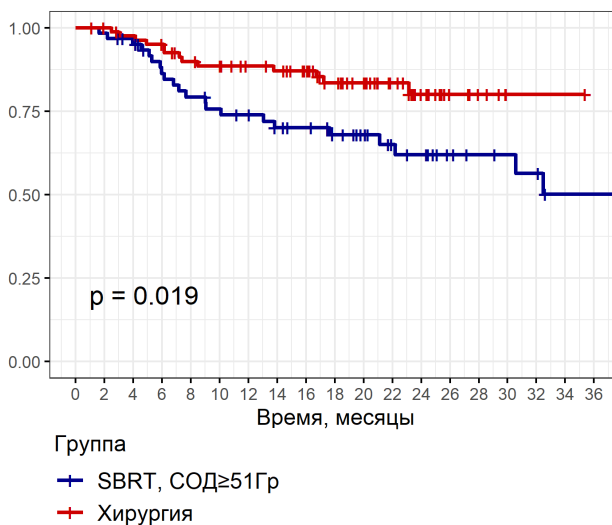
В однофакторном регрессионном анализе для обеих групп с использованием модели пропорциональных рисков Кокса (таблица 3) из включенных в исследование клинических параметров статистически значимое влияние на ЛК показали: метод обеспечения ЛК, N-статус первичной опухоли, число проведенных линий ПХТ; на ОВ: метод обеспечения ЛК и N-статус первичной опухоли.

Далее был выполнен многофакторный анализ с пошаговым отбором предикторов. Независимыми предикторами более высокого показателя ЛК стали хирургический метод лечения и размер метастаза/ов  $< 3$  см (рис. 3). Предикторами же более высокой ОВ были: хирургический метод лечения, размер метастазов  $< 3$  см, отсутствие RAS-мутации.

### Обсуждение

Комбинированное лечение, включающее резекцию печени и лекарственное воздействие, является

### Локальный контроль



### Локальный контроль

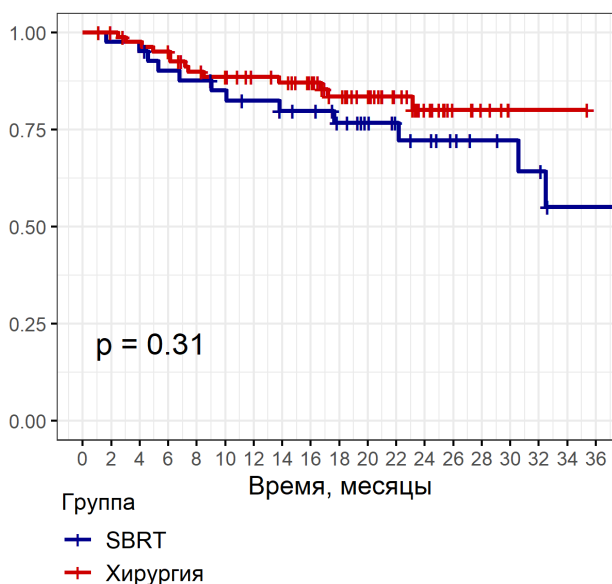


Рис. 2. Показатели локального контроля после SBRT и хирургического лечения. А. Общая группа пациентов. Б. Подгруппа СОД  $\geq 51$  Гр

наиболее эффективным подходом для больных с резектабельными и потенциально резектабельными метастазами рака толстой кишки в печени [8, 14, 15].

По данным исследования Aloia и соавт., включавшем 150 пациентов, хирургическая резекция печени по поводу солитарных метастазов способна обеспечить 5-летние показатели ОВ 71% и ЛК 92% [9]. Однако по результатам крупного исследования Rees и соавт. [16], включавшего 929 пациентов с преимущественно множественным метастатическим поражением, 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость составила лишь 36%.

При этом важно понимать, что отказ от локальных методов лечения или невозможность их применения даже при множественных метастазах приводит к резкому ухудшению показателей ОВ. Это было наглядно

Таблица 2.

**Отдаленные результаты**

	Одногодичные показатели (95% ДИ)	Двухгодичные показатели (95% ДИ)
<b>Уровень локального контроля</b>		
SBRT	73,8% (63,3–86,2%)	62% (49,7–77,3%)
Хирургия	88,5% (81,8–95,9%)	80% (70–91,4%)
<b>Общая выживаемость</b>		
SBRT	88,4% (80,7–96,9%)	69,5% (58,3–83%)
Хирургия	91,5% (85,6–97,7%)	84,7% (76,5–93,8%)
<b>Выживаемость без прогрессирования</b>		
SBRT	28,5% (19,1–42,4%)	9,6% (4,3–21,2%)
Хирургия	48,9% (39–61,4%)	17,1% (9,4–31,1%)
<b>Канцер-специфическая выживаемость</b>		
SBRT	91,4% (84,5–98,9%)	72% (60,6–85,2%)
Хирургия	97,3% (93,7–100%)	86,1% (70,9–99,2%)

Таблица 3.

**Результаты однофакторного регрессионного анализа для ЛК**

	ЛК			Канцер-специфическая ОВ			Выживаемость без прогрессирования		
	HR	95CI	p	HR	95CI	p	HR	95CI	p
Метод лечения (Хирургия vs. SBRT)	0,44	0,22– 0,89	<b>0,0224</b>	0,31	0,14– 0,71	<b>0,00567</b>	0,6	0,42– 0,86	<b>0,00592</b>
Пол (муж vs. жен)	1,29	0,66– 2,51	0,456	1,74	0,86– 3,53	0,125	0,79	0,55– 1,14	0,205
Возраст	0,99	0,97– 1,02	0,708	1,03	1–1,06	0,0896	0,99	0,98– 1,01	0,513
Значение Т первичной опухоли	1,07	0,63– 1,81	0,812	0,81	0,47– 1,39	0,449	0,95	0,7–1,31	0,77
Значение N первичной опухоли (1–2 vs. 0)	3,1	1,35–7,1	<b>0,00746</b>	2,44	1,09– 5,43	<b>0,0295</b>	2,3	1,56– 3,39	<b>0,0000231</b>
Синхронные мтс. (vs. метастазы)	1,85	0,89– 3,86	0,0997	1,21	0,59– 2,47	0,604	1,32	0,91– 1,92	0,145
Внепеченочные мтс.	1,12	0,49– 2,58	0,788	1,06	0,45– 2,46	0,9	1,16	0,72– 1,86	0,546
Число линий ПХТ	1,46	1,05– 2,03	<b>0,0226</b>	1,26	0,87– 1,83	<b>0,216</b>	1,34	1,12–1,6	<b>0,00146</b>
Предшествовавшие операции	1,5	0,77– 2,93	0,23	1,59	0,78– 3,21	0,199	1,83	1,27– 2,64	0,00125
Число мтс.	0,98	0,73–1,3	0,875	1,22	0,93– 1,6	0,156	1,16	1,02– 1,34	0,0295
Мутации RAS	1,44	0,7–2,98	0,321	1,83	0,88– 3,77	0,104	1,26	0,84– 1,89	0,272
Размер метастазов >3 см	1,34	0,68– 2,62	0,395	1,69	0,84– 3,39	0,138	0,93	0,64– 1,35	0,687
Дифференцировка опухоли (Grade)	0,8	0,42– 1,56	0,519	0,52	0,26– 1,01	0,0543	0,88	0,61– 1,28	0,498



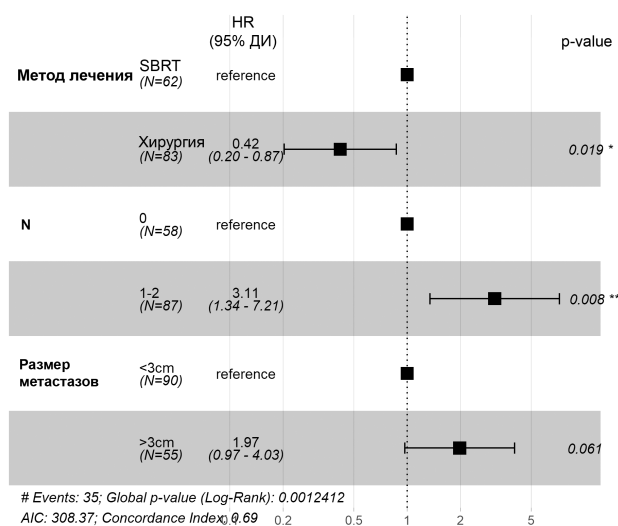


Рис. 3. Независимые предикторы показателя ЛК

продемонстрировано в исследовании EORTC-CLOCC, где 8-летняя ОВ составила 35,9% в группе комбинированного лечения (радиочастотная абляция или резекция + химиотерапия) и 8,9% в группе лекарственной терапии [17].

Нам удалось найти единственное исследование, в котором напрямую сравнивались результаты SBRT и резекции печени у больных с олигометастатическим поражением печени при раке толстой кишки. Исследование J. Roman и соавт. [18] включало 90 больных, которые имели от 1 до 5 метастазов колоректального рака и были разделены на группы хирургии (n=55) и лучевой терапии (n=45). Исследование показало отсутствие различий в однолетней ОВ в группе SBRT (86,1%) и хирургии (88,7%), а также преимущество последней при более длительном сроке наблюдения с показателями трехлетней ОВ 21,2% против 60,9%. Схожие тенденции отмечены и в нашем исследовании.

Учитывая дефицит исследований, посвященных сравнению резекции печени и SBRT, мы сочли целесообразным рассмотреть результаты сравнения радиочастотной абляции (РЧА) и хирургии. Согласно результатам метаанализа Meijerink и соавт. [19], который обобщил в 2018 г. результаты 5 исследований, включавших пациентов с солитарными метастазами колоректального рака в печени, РЧА ассоциировалась с менее благоприятным исходом (HR=1,77; 95% ДИ 1,18–2,65), однако у специально отобранной категории больных с небольшими метастатическими очагами в печени при достижении A0 статуса показатели выживаемости могли быть сопоставимы с результатами хирургии.

Сравнение эффективности SBRT и РЧА в отношении злокачественных новообразований печени проведено в метаанализе Lee и соавт., который был опубликован в 2020 г. и включил 11 исследований и 2238 пациентов [20]. Эффективность данных методик у больных гепатоцеллюлярным раком была сопоставима, однако при метастатических опухолях пре-

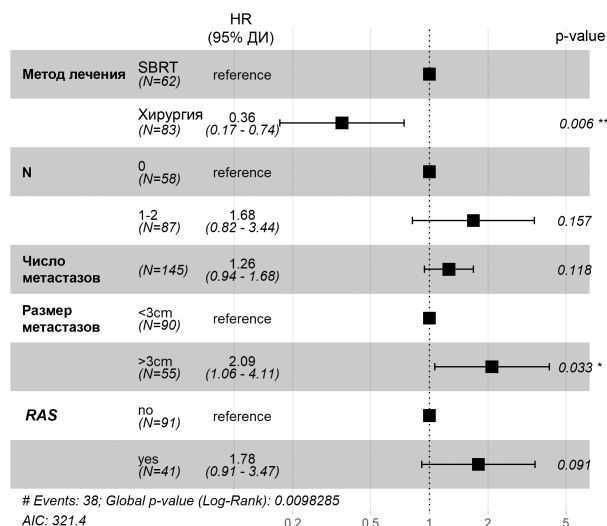


Рис. 4. Независимые предикторы показателя ОВ

имущество по показателю ЛК в течение 2 лет имела SBRT (83,6% против 60,0%, p<0,001) [20]. Метаанализ Petrelli и соавт. [21] от 2018 г. включает 18 исследований и 656 больных, которым проводилась SBRT по поводу олигометастазов рака толстой кишки в печени. Показатель однолетней ОВ составил 67% (95% CI, 42,1–92,2), медиана ОВ – 31,5 месяцев. Показатель однолетнего ЛК составил 67% (95% CI, 43,8–90,2). Частота осложнений по CTCAEG≥3 – 8,5%. Следует отметить, что в данный метаанализ был включен ряд небольших по объему исследований, проводившихся на заре становления метода, что, без сомнения, повлияло на итоговые показатели.

Мы связываем относительно невысокие показатели двухгодичного ЛК в нашем исследовании с тем обстоятельством, что в нашей когорте подавляющее большинство пациентов (75,8%) ранее перенесло обширные вмешательства на печени либо иной метод локального воздействия. В зарубежных исследованиях таких пациентов насчитывалось от 10 до 60% [21]. Не менее важным представляется то обстоятельство, что каждый пациент из нашей группы SBRT получил как минимум 1 линию ПХТ, в то время как по данным крупного британо-американского исследования D'Avila Leite и соавт. [22], ПХТ до начала лучевой терапии получили лишь 77% пациентов.

Подчеркнем и неоднородность группы SBRT по СОД и числу фракций, что было обусловлено тем, что данная методика в лечебных учреждениях переживала период становления, прежде чем перейти к устойчивому развитию. Нами, вслед за другими исследователями, при анализе данных было установлено, что применение СОД ≥ 51 Гр позволяет обеспечить более высокий показатель ЛК за опухолью, хотя показатели ОВ и ВБП остаются значимо более высокими в группе хирургии. Clerici E. и соавт. [23] в 2020 г. применяли СОД 75 Гр в 3 фракции у 104 больных с 1-3 метастазами колоректального рака в печени

и достигли показателя одногодичной ОВ 87% и ЛК 88%. Для сравнения можно привести результаты уже упоминавшегося исследования D'Avila Leite и соавт. [22], которые в 2019 г. представили результаты лечения 217 больных с 233 метастазами в печени. В исследовании был представлен большой диапазон числа метастатических очагов в печени (1–8 с медианой 1) и интенсивности лучевой терапии (СОД 16–60 Гр с медианой 45 Гр в 1–5 фракций). При этом показатели одногодичного ЛК и ОВ составили 75% при медиане общей выживаемости 27 мес.

Следует также отметить различия по частоте внепеченочных метастазов между группами SBRT (29%) и хирургии (7,2%). Само по себе наличие стабильных внепеченочных проявлений болезни не противоречит концепции олигометастатического поражения и не является противопоказанием для проведения локального лечения. Более того, возможность применения SBRT при любой локализации метастазов является важным преимуществом данной методики.

К важнейшим недостаткам нашего исследования относится невозможность проведения адекватного сравнения отдаленных результатов лечения в изученных группах из-за их несопоставимости. В то же время, с нашей точки зрения, представленный анализ показаний к назначению SBRT и выживаемости пациентов не только интересен, но и совершенно необходим, поскольку в реальной онкологической

практике клиницисты нередко вынуждены принимать решения по лечению конкретного пациента при отсутствии данных масштабных контролируемых исследований. Вероятно, постепенное накопление опыта проведения SBRT рано или поздно позволит провести сравнительный анализ с сопоставимой по характеристикам когортой хирургических пациентов.

Однако, несмотря на обнадеживающие результаты применения стереотаксической лучевой терапии, существенные различия в клинических особенностях групп, которым проводилось хирургическое лечение и SBRT не позволяют говорить о целесообразности применения SBRT при резектабельных метастазах.

## Заключение

Стереотаксическая лучевая терапия – безопасный и достаточно эффективный метод обеспечения локального контроля за олигометастатическим поражением печени при раке толстой кишки в рамках комбинированной терапии. Высокодозная SBRT в режиме гипофракционирования при нерезектабельных олигометастазах может быть сравнима по показателю ЛК с хирургией. С нашей точки зрения, сочетание эффективности и неинвазивного характера данной технологии делают ее применение особенно оправданным у пациентов с недостаточным резервом печеночной паренхимы для проведения хирургического лечения.

## Список литературы

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – May. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249.
2. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., Köhne C.H., Pozzo C., Poston G., Ychou M., Rougier P. European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases // *Eur J Cancer.* – 2006. – Sep. – Vol. 42, № 14. – P. 2212–21.
3. Adam R., De Gramont A., Figueras J., Guthrie A., Kokudo N., Kunslinger F., Loyer E., Poston G., Rougier P., Rubbia-Brandt L., Sobrero A., Tabernero J., Teh C., Van Cutsem E. Jean-Nicolas Vauthey of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus // *Oncologist.* – 2012. – Vol. 17, № 10. – P. 1225–39.
4. Adam R., de Gramont A., Figueras J., Kokudo N., Kunslinger F., Loyer E., Poston G., Rougier P., Rubbia-Brandt L., Sobrero A., Teh C., Tejpar S., Van Cutsem E., Vauthey J.N., Pahlman L. Of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus // *Cancer Treat Rev.* – 2015. – Nov. – Vol. 41, № 9. P. 729–41.
5. Gold J.S., Are C., Kornprat P., Jarnagin W.R., Gönen M., Fong Y., DeMatteo R.P., Blumgart L.H., D'Angelica M. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients // *Ann Surg.* – 2008. – Jan. – Vol. 247, № 1. – P. 109–17.
6. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B., Collette L., Dekker A., deSouza N.M., Dingemans A.C., Fournier B., Hurkmans C., Lecouvet F.E., Meattini I., Méndez Romero A., Ricardi U., Russell N.S., Schanne D.H., Scorsetti M., Tombal B., Verellen D., Verfaillie C., Ost P. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation // *Lancet Oncol.* – 2020. – Jan. – Vol. 21, № 1. – P. e18–e28.
7. Nordlinger B., Van Cutsem E., Rougier P., Köhne C.H., Ychou M., Sobrero A., Adam R., Arvidsson D., Carrato A., Georgoulas V., Giuliani F., Glimelius B., Golling M., Gruenberger T., Tabernero J., Wasan H., Poston G. European Colorectal Metastases Treatment Group. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group // *Eur J Cancer.* – 2007. – Sep. – Vol. 43, № 14. – P. 2037–45.

8. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C., Debdashti F., Siegel B.A., Strasberg S.M. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET) // *Ann Surg.* – 2004. – Sep. – Vol. 240, № 3. – P. 438–47; discussion 447–50.

9. Aloia T.A., Vauthey J.N., Loyer E.M., Ribero D., Pawlik T.M., Wei S.H., Curley S.A., Zorzi D., Abdalla E.K. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome // *Arch Surg.* – 2006. – May. – Vol. 141, № 5. P. 460–6; discussion 466–7.

10. Ballantyne G.H., Quin J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer // *Cancer.* – 1993. – Jun 15. – Vol. 71, № 12 (Suppl). – P. 4252–66.

11. Llewelyn R., Rogalski V. Response evaluation criteria in solid tumors. Reference article, Radiopaedia.org. – [Electronic source]. – URL: <https://radiopaedia.org/articles/response-evaluation-criteria-in-solid-tumours>. Accessed at: 19.03.2022.

12. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* – 2021. – Jan. – Vol. 112, № 1. – P. 90–92.

13. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience // *Ann Surg.* – 2009. – Aug. – Vol. 250, № 2. – P. 187–96.

14. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C., Debdashti F., Siegel B.A., Strasberg S.M. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET) // *Ann Surg.* – 2004. – Sep. – Vol. 240, № 3. – P. 438–47; discussion 447–50.

15. Freiland A.A., Dagenborg V.J., Bjørnelv G.M.W., Kazaryan A.M., Kristiansen R., Fagerland M.W., Hausken J., Tønnessen T.I., Abildgaard A., Barkhatov L., Yaqub S., Rosok B.I., Bjørnbeth B.A., Andersen M.H., Flatmark K., Aas E., Edwin B. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial // *Ann Surg.* – 2018. – Feb. – Vol. 267, № 2. – P. 199–207.

16. Rees M., Tekkis P.P., Welsh F.K., O'Rourke T., John T.G. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients // *Ann Surg.* – 2008. – Vol. 247, № 1. – P. 125–135.

17. Ruers T., Van Coevorden F., Punt C.J., Pierie J.E., Borel-Rinkes I., Ledermann J.A., Poston G., Bechstein W., Lentz M.A., Mauer M., Folprecht G., Van Cutsem E., Ducreux M., Nordlinger B. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und Tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRI CCSG). Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial // *J Natl Cancer Inst.* – 2017. – Sep 1. – Vol. 109, № 9. – P. dxj015.

18. Roman J., Vavra P., Ekrtová T., et al. Comparison of surgical intervention to Cyberknife® radiotherapy in the treatment of liver malignancies // *RozhlChir.* – 2019. – Vol. 98, № 10. – P. 408–413.

19. Meijerink M.R., Puijk R.S., van Tilborg A.A.J.M., Henningsen K.H., Fernandez L.G., Neyt M., Heymans J., Frankema J.S., de Jong K.P., Richel D.J., Prevoo W., Vlayen J. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis // *CardiovascInterventRadiol.* – 2018. – Aug. – Vol. 41, № 8. – P. 1189–1204.

20. Lee J., Shin I.S., Yoon W.S., Koom W.S., Rim C.H. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review // *RadiotherOncol.* – 2020. – Apr. – Vol. 145. – P. 63–70.

21. Petrelli F., Comito T., Barni S., Pancera G., Scorsetti M., Ghidini A. SBRT for CRC liver metastases. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review // *RadiotherOncol.* – 2018. – Dec. – Vol. 129, № 3. P. 427–434.

22. Pollyanna D'AvilaLeite, Andrew M. Gaya, Rachelle Marie Lanciano, Jun J. Yang, Oliver Blanck, Robert Urwin, Joanne N. Davis, and Anand Mahadevan. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for colorectal liver metastasis: Clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch Patient Registry // *Journal of Clinical Oncology.* – 2019. – Vol. 37. – P. 15\_suppl, e15040-e15040.

23. Clerici E., Comito T., Franzese C., Di Brina L., Tozzi A., Iftode C., Navarria P., Mancosu P., Reggiori G., Tomatis S., Scorsetti M. Role of stereotactic body radiation therapy in the treatment of liver metastases: clinical results and prognostic factors // *Strahlenther Onkol.* – 2020. – Apr. – Vol. 196, № 4. – P. 325–333. English.

## 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; 71(3): 209–249. Doi: 10.3322/caac.21660.

2. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006; 42(14): 2212–2221. Doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.012.

3. Adam R., De Gramont A., Figueras J., et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist.* 2012; 17(10): 1225–1239. Doi: 10.1634/theoncologist.2012-0121.

4. Adam R., de Gramont A., Figueras J., et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015; 41(9): 729–741. Doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006.



5. Gold J.S., Are C., Kornprat P., et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg.* 2008; 247(1): 109-117. Doi: 10.1097/SLA.0b013e3181557e47.
6. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B., et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1): e18-e28. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
7. Nordlinger B., Van Cutsem E., Rougier P., et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer.* 2007; 43(14): 2037-2045. Doi: 10.1016/j.ejca.2007.07.017.
8. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C., Debdashti F., Siegel B.A., Strasberg S.M. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg.* 2004; 240(3): 438-450. Doi: 10.1097/01.sla.0000138076.72547.b1.
9. Aloia T.A., Vauthey J.N., Loyer E.M., et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg.* 2006; 141(5): 460-467. Doi: 10.1001/archsurg.141.5.460.
10. Ballantyne G.H., Quim J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer.* 1993; 71(12 Suppl): 4252-4266. Doi: 10.1002/1097-0142(19930615)71:12+<4252::aid-cnrcr2820711815>3.0.co;2-6.
11. Llewelyn R., Rogalskyi V. Response evaluation criteria in solid tumors. Reference article, Radiopaedia.org. Available at: <https://doi.org/10.53347/rID-19147>. Accessed at: 19.03.2022.
12. Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021; 112(1): 90-92. Doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
13. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250(2): 187-196. Doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
14. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C., Debdashti F., Siegel B.A., Strasberg S.M. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg.* 2004; 240(3): 438-450. Doi: 10.1097/01.sla.0000138076.72547.b1.
15. Fretland Å.A., Dagenborg V.J., Bjørnelv G.M.W., et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018; 267(2): 199-207. Doi: 10.1097/SLA.0000000000002353.
16. Rees M., Tekkis P.P., Welsh F.K., O'Rourke T., John T.G. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008; 247(1): 125-135. Doi: 10.1097/SLA.0b013e31815aa2c2.
17. Ruers T., Van Coevorden F., Punt C.J., et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(9): djx015. Doi: 10.1093/jnci/djx015.
18. Roman J., Vávra P., Ekrťová T., et al. Comparison of surgical intervention to Cyberknife® radiotherapy in the treatment of liver malignancies. *RozhlChir.* 2019; 98(10): 408-413.
19. Meijerink M.R., Puijk R.S., van Tilborg A.A.J.M., Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CardiovascInterventRadiol.* 2018; 41(8): 1189-1204. Doi: 10.1007/s00270-018-1959-3.
20. Lee J., Shin I.S., Yoon W.S., Koom W.S., Rim C.H. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review. *RadiotherOncol.* 2020; 145: 63-70. Doi: 10.1016/j.radonc.2019.12.004.
21. Petrelli F., Comito T., Barni S., et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review. *RadiotherOncol.* 2018; 129(3): 427-434. Doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.035.
22. Pollyanna D'AvilaLeite, Andrew M. Gaya, Rachelle Marie Lanciano, Jun J. Yang, Oliver Blanck, Robert Urwin, Joanne N. Davis, and Anand Mahadevan. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for colorectal liver metastasis: Clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch Patient Registry. *JournalofClinicalOncology.* 2019; 37: 15\_suppl, e15040-e15040.
23. Clerici E., Comito T., Franzese C., et al. Role of stereotactic body radiation therapy in the treatment of liver metastases: clinical results and prognostic factors. *StrahlentherOnkol.* 2020; 196(4): 325-333. Doi: 10.1007/s00066-019-01524-8.

<sup>1</sup> Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
высшего образования  
«Первый  
Санкт-Петербургский  
государственный

# ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В ОНКОЛОГИИ: ТРЕНД ИЛИ НЕОБХОДИМОСТЬ?

медицинский университет  
им. академика  
И.П. Павлова»  
(Санкт-Петербург, Россия)

А.А. Журавков<sup>1</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>2</sup>, А.С. Колбин<sup>1</sup>, В.М. Моисеенко<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Государственное  
бюджетное учреждение  
здравоохранения  
«Санкт-Петербургский  
клинический научно-  
практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический)»  
(Санкт-Петербург, Россия)

## REAL-WORLD EVIDENCE STUDIES IN ONCOLOGY: A TREND OR A NECESSITY?

**А.А. Журавков<sup>1</sup>**

Аспирант кафедры клинической  
фармакологии и доказательной медицины  
ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава РФ.  
197022, Санкт-Петербург,  
ул. Льва Толстого, д. 6-8.  
ORCID: 0000-0003-2628-6003.

**A.A. Zburavkov<sup>1</sup>**

Post-graduate student, Department of  
Clinical Pharmacology and Evidence-  
Based Medicine FSBEI HE I.P. Pavlov  
SPbSMU, MOH Russia.  
197022, St. Petersburg,  
Lev Tolstoy str., 6-8.  
ORCID: 0000-0003-2628-6003

**Ф.В. Моисеенко<sup>2</sup>**

Доктор медицинских наук,  
заведующий отделением химиотерапии  
ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)»,  
научный сотрудник научного  
отдела инновационных  
методов терапевтической онкологии и  
реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,  
профессор кафедры онкологии  
ФГБОУ ВО «Северо-Западный  
государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова» Минздрава России.  
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,  
ул. Ленинградская, д. 68а, Лит А.

**F.V. Moiseenko<sup>2</sup>**

MD, PhD, DSc, Head of the Department  
of Chemotherapy, St. Petersburg  
Clinical Scientific and Practical  
Center for Specialized Types of  
Medical Care (oncology), Researcher,  
Scientific Department of Innovative  
Methods of Therapeutic Oncology and  
Rehabilitation, NMRC of Oncology  
named after N.N. Petrov of MoH  
of Russia, Professor of the Department  
of Oncology, I.I. Mechnikov North-West  
State Medical University.  
197758, St. Petersburg, Pesochny,  
Leningradskaya str., 68a, Lit.A.

**А.С. Колбин<sup>1</sup>**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой клинической  
фармакологии и доказательной медицины,  
ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова»  
Минздрава России.  
197022, Санкт-Петербург,  
ул. Льва Толстого, д. 6-8.  
ORCID: 0000-0002-1919-2909.  
SPIN-code: 7966-0845.

**A.S. Kolbin<sup>1</sup>**

Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Head of the Department of Clinical  
Pharmacology and Evidence-Based  
Medicine,  
FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH  
Russia.  
197022, St. Petersburg,  
Lev Tolstoy str., 6-8.  
ORCID: 0000-0002-1919-2909.  
SPIN-code: 7966-0845.

**В.М. Моисеенко<sup>2</sup>**

Член-корреспондент РАН, профессор,  
доктор медицинских наук, директор ГБУЗ  
«Санкт-Петербургский клинический  
научно-практический центр специализиро-  
ванных видов медицинской помощи  
(онкологический)».  
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,  
ул. Ленинградская, д. 68а, Лит А.

**V.M. Moiseyenko<sup>2</sup>**

Corresponding Member, Russian  
Academy of Sciences, Professor, DSc,  
PhD, MD, Director, Saint Petersburg  
Clinical Research and Practical Centre  
of Specialized Types of Medical Care  
(Oncological), Saint Petersburg, Russia.  
197758, St. Petersburg, Pesochny,  
Leningradskaya str., 68a, Lit.A.

Появление противоопухолевых лекарственных средств сильно повлияло на лечение пациентов с распространенным опухолевым процессом. Развитие этой области медицины постоянно набирает обороты, и количество новых лекарственных препаратов ежегодно увеличивается. Появлению нового противоопухолевого лекарственного препарата в клинической практике предшествует определение его действенности и безопасности в предрегистрационных клинических исследованиях. Классическим и хорошо себя зарекомендовавшим инструментом получения таких доказательств являются рандомизированные клинические исследования (РКИ). Однако они имеют ряд недостатков – таких как дороговизна, длительность, строгий подбор пациентов по определенным клиническим критериям, которые затрудняют в дальнейшем экстраполяцию результатов на всю популяцию. Кроме того, в последние десятилетия многие авторы указывают на негативные тенденции, происходящие с РКИ в онкологии. Исследования реальной клинической практики позволяют получить дополнительные данные о лекарственном препарате, что имеет особое значение в онкологии. Как и любой инструмент, они имеют свои ограничения и проблемы, требующие взвешенного подхода при их проведении. Несмотря на высокую заинтересованность как со стороны исследователей, так и регулирующих органов, на данный момент не существует общепринятого международного подхода в отношении методологии проведения и правового статуса таких исследований. Регуляторные органы разных стран предпринимают активные действия по внедрению исследований реальной клинической практики для принятия решений. Поддерживает этот тренд и Российская Федерация, которая совсем недавно сделала первые шаги в этой области.

**Ключевые слова:** данные реальной клинической практики; RWD; рандомизированное клиническое исследование; онкология.

The advent of anticancer drugs has greatly influenced the treatment of patients with advanced cancers. The development of this area of medicine is constantly gaining momentum and the number of new drugs is increasing every year. The emergence of a new anticancer drug in clinical practice is preceded by a determination of its efficacy and safety in pre-registration clinical trials. The classic, and well-established, tool for generating such evidence is randomized clinical trials (RCTs). However, they have a number of disadvantages, such as high cost, duration, strict selection of patients according to certain clinical criteria, which make it difficult to extrapolate the results to the entire population. In addition, in recent decades, many authors point to the negative trends occurring with RCTs in oncology. Real-world evidence studies provide additional data on the drug, which is of particular importance in oncology. Like any tool, they have their limitations and problems that require a balanced approach in their implementation. Despite the high interest, both from researchers and regulatory authorities, at the moment there is no generally accepted international approach regarding the methodology for conducting and the legal status of such studies. Regulatory authorities around the world are taking active steps to introduce real-world evidence studies for decision making. This trend is also supported by the Russian Federation, which has recently taken the first steps in this area.

**Key words:** real-world data, RWD, randomized clinical trial, oncology.

## Введение

В основе современных стандартов лечения больных злокачественными опухолями лежит комплексное использование локальных (операция и лучевая терапия) и системных (лекарственные противоопухолевые препараты) методов лечения. В свое время появление химиотерапии открыло новые перспективы: стало возможным излечение пациентов с некоторыми формами онкологических заболеваний и увеличение продолжительности жизни пациентов с неизлечимыми диссеминированными опухолями. Несмотря на то, что химиотерапия зародилась позднее, чем хирургические и лучевые методы лечения, она прошла не менее, а может быть и более насыщенный путь развития.

Современный онколог имеет на вооружении более 100 противоопухолевых препаратов, относящихся ко множеству различных фармакологических групп, а темп увеличения их числа не сбавляет обороты, составляя на сегодняшний день порядка 4–6 новых лекарственных средств ежегодно. Кроме того, учитывая, что хирургический и лучевой методы лечения почти приблизились к пределу своей эффективности, химиотерапия вот уже несколько десятилетий явля-

ется основным направлением прогресса онкологии, и можно с уверенностью сказать, что она останется таковым и в обозримом будущем. Основания этого прогресса лежат в фундаментальной науке, которая показала значимость различных мутаций и взаимодействия опухолевых клеток с системой иммунитета организма в развитии опухолевого процесса, а также определила жизненно важные для злокачественной клетки молекулы. Все это сделало возможным появление принципиально новых лекарственных средств, точками приложения которых являются биологические системы, отличающие опухолевые клетки от нормальных клеток организма, и, как следствие, потенциально имеющих большую эффективность и безопасность.

Благодаря непрекращающемуся изучению патофизиологии опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии персонализированная медицина, предполагающая подбор терапии не по «шаблону», а под индивидуального пациента, с каждым годом все больше воплощается в реальность. И действительно, определенные «маркеры» опухоли позволяют не только механистически поделить пациентов одной нозо-



логии на субгруппы, но и подобрать для них наиболее подходящее лечение – как минимум, теоретически. Например, наличие драйверных мутаций в генах опухолевых клеток немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) позволяет предположить, что наиболее эффективным методом лечения для таких пациентов будет так называемая таргетная терапия. Кроме того, другие характеристики, относящиеся как к опухоли, так и к самому пациенту, могут определять наиболее подходящий вариант терапии в конкретном случае.

Такое пристальное внимание к противоопухолевой терапии как со стороны практикующих онкологов и исследователей, так и фармацевтических компаний, а также определенные успехи фундаментальной науки в понимании развития опухолевого процесса способны создать впечатление о грандиозных успехах и неминуемых будущих прорывах в области медикаментозного лечения онкологических больных. Однако многими авторами в последние годы поднимается вопрос, способна ли существующая система допуска новых лекарственных препаратов в клиническую практику в полной мере справиться с задачей обеспечения пациентов наиболее эффективным и безопасным лечением?

### Предрегистрационные исследования

В отношении каждого нового лекарственного средства разработчики медицинской технологии должны предоставить регулирующему органу убедительные доказательства его эффективности (правильнее сказать, действенности) и безопасности. Для этого проводят разнообразные клинические исследования, среди которых приоритетным является рандомизированное клиническое исследование, по праву носящее звание «золотого стандарта». Создание протокола исследования с постановкой четких целей и согласование его с регулирующим органом до начала лечения, формирование контрольной группы с использованием рандомизации, «ослепление» участников и исследователей, проспективный характер, – все это позволяет в итоге получить высокодостоверную информацию об исследуемой технологии.

Однако РКИ, как и любой инструмент, используемый в медицине, несовершенно и обладает рядом недостатков:

1) *Процедура РКИ дорогостоящая и длительная, что имеет значение для фармацевтических компаний.* Конечно, стоимость исследования будет сильно зависеть от количества выборки и среднего времени до наступления исхода: так, минимальная и максимальная стоимость может отличаться в 100 раз [1]. Онкологические же исследования III фазы в среднем стоят дороже половины других нозологий. На 2014 год, по некоторым данным, их средняя стоимость составляла 22,1 миллиона долларов [2]. Затраты на одного субъекта могут достигать 85 000 долларов [3].

2) *Проведение РКИ имеет классические проблемы, когда речь идет об орфанных заболеваниях и педиатрии.* Орфанные заболевания встречаются в общей популяции достаточно редко. Как следствие, набор достаточного количества участников в такие исследования затруднен и может быть сильно растянут по времени. Помимо этого, особенно в условиях отсутствия стандартного лечения или низкой его эффективности, обязательно встает вопрос об этичности формирования группы пациентов (контрольной группы), которые не получают потенциально эффективного лечения. То же самое касается и педиатрической практики, только с добавлением более строгого правового регулирования. В таких ситуациях вариантом решения проблемы может быть использование внешних данных, т.е. данных, генерируемых вне рамок данного исследования [4, 5]. Одним из примеров этого является одобрение Food and Drug Administration (FDA) лекарственного препарата «Золгенсма» для лечения спинальной мышечной атрофии [6], когда экспериментальную группу сравнивали не с внутренней контрольной группой, а с данными естественного течения болезни, собранными ретроспективно.

3) *Другие этические вопросы проведения РКИ.* Как указано выше, есть этические проблемы относительно орфанных заболеваний, однако ситуация с неудовлетворенной медицинской потребностью может иметь место и для более часто встречающихся нозологий. Значимым примером является пандемия COVID-19. Множество пациентов в тяжелом состоянии и отсутствие какого-либо стандартного лечения вызвало диспут в научных кругах в отношении допустимости формировать контрольные группы пациентов, получающих плацебо [7]. Кроме того, существует определенная дискуссия в отношении ложных вмешательств в РКИ в хирургии [8].

4) *Низкая чувствительность в отношении нежелательных реакций.* В рамках предрегистрационного РКИ существует низкая вероятность зарегистрировать очень редкие события. Для нежелательных явлений или непреднамеренных эффектов лечения observational исследования предпочтительнее [9].

5) *Популяция пациентов, участвующих в РКИ, основанная на строгом отборе согласно критериям включения и исключения, может достаточно сильно отличаться от общей популяции больных данной нозологией.* Этот факт ограничивает способность репрезентации результатов РКИ на всех пациентов, которые в перспективе будут получать лечение в реальной клинической практике.

Перечисленные выше недостатки давно известны и относятся к РКИ в целом, так как являются естественным следствием их внутренних свойств. Сконцентрируем внимание на современных особенностях РКИ в онкологии и отрицательных тенденциях, сформировавшихся в последние десятилетия.

## РКИ в онкологии

РКИ – процедура длительная, ресурсоемкая и высокочрезвычайно затратная. Это, несомненно, имеет значение для фармацевтических компаний, конечная цель которых – получение прибыли после вывода своего продукта на рынок. Один из способов сократить издержки – это использовать в качестве параметра для оценки эффективности суррогатные конечные точки. В таком случае оцениваемый эффект, в сравнении с классическими точками (такими как общая выживаемость или время качественной жизни), наступает быстрее и происходит с большей вероятностью, что позволяет сократить как время проведения исследования, так и количество субъектов. Являясь «суррогатом», то есть выступая заменой классических конечных точек, они не всегда достоверно коррелируют с ними, и требуют дополнительных доказательств влияния на клинически значимые для пациента исходы в постмаркетинговом периоде. Стоит отметить, что использование суррогатных конечных точек в онкологических исследованиях не является сугубой прихотью коммерческих организаций, ищущих все новые способы сокращения издержек. Онкологические заболевания в большей степени характеризуются неудовлетворенной медицинской потребностью, нежели многие иные патологии, и проведение длительных РКИ с твердыми конечными точками в таком случае неизбежно ставит этические ограничения. Сами по себе суррогатные конечные точки, основанные на биомаркерах, [10] являются важным и полезным инструментом вывода нового противоопухолевого препарата в клиническую практику. В том числе это актуально и для пациентов, позволяя конечному получателю раньше обеспечить доступ к новому перспективному лекарственному средству.

С формальной точки зрения фармкомпаний, в основном, следуют букве закона и соблюдают все необходимые требования регулирующих органов. Однако, как показали некоторые исследования, существуют малообнадёживающие тенденции в плане использования «суррогатных», приводящие в итоге к искаженному представлению о реальной клинической эффективности изучаемых препаратов. Так, в статье, опубликованной в журнале *JAMA Internal Medicine* в 2019 г., авторы указывают, что из 93 показаний к применению противоопухолевых лекарственных препаратов, получивших одобрение FDA с 1992 по 2017 гг. по программе ускоренного утверждения, только 20% оказали в дальнейшем положительное влияние на увеличение общей выживаемости [11]. К схожему выводу приходят и авторы статьи, опубликованной в 2016 г. [12]. С 2009 по 2014 гг. FDA одобрило 83 варианта терапии онкологических заболеваний, в том числе, 25 (30%) были по ускоренному механизму и 58 (70%) – традиционным способом. При этом все зарегистрированные по ускоренному варианту основывались

на суррогатных конечных точках, а из одобренных традиционным способом основывались на «твердых» точках только 28 (48%). Но в дальнейшем влияние 64% и 46% соответственно этих лекарственных препаратов на общую выживаемость никто не исследовал.

Нет сомнений, что постоянное увеличение количества новых молекул, потенциально эффективных для лечения онкологических заболеваний, а также высокая потребность в новых схемах лечения вынуждают использовать суррогатные конечные точки для обеспечения больных терапией. Но стоит понимать, что тот или иной биомаркер, используемый в качестве конечной точки, должен пройти процедуру валидации для каждой нозологии. В еще одном исследовании, опубликованном в 2019 г. и представляющем собой систематический обзор метаанализов, указывается, что только 12% исследований в онкологии, посвященных вопросу валидности биомаркеров, выявили высокую степень корреляции с общей выживаемостью и 10% – умеренную. Впрочем, это не единственная негативная тенденция предрегистрационных РКИ в онкологии за последние десятилетия [13].

Не стоит забывать, что бремя онкологических заболеваний в обществе также ложится и на плечи государства, которое заинтересовано в наиболее эффективном лечении онкологических пациентов с сохранением их трудоспособности. Логично предположить, что одним из инициаторов исследований в таком случае должны быть государственные структуры и некоммерческие фонды. Однако исследование 2021 г., опубликованное в журнале *JAMA Oncology*, выявило достаточно интересные результаты [14]. Авторы данного когортного исследования дают оценку 298 РКИ системной терапии при раке молочной железы, колоректальном раке и немелкоклеточном раке легкого, опубликованных в 7 крупных журналах с 2010 по 2020 гг., в сравнении с РКИ предыдущих десятилетий (таргетная терапия 2005–2009 и цитотоксическая терапия 1995–2004). Они указывают, что доля исследований III фазы, финансируемых коммерческими структурами, значительно увеличилась с 57% (как было с 1995 по 2004 гг.) до 89% в последнее десятилетие. Отметим, что та же группа авторов провела схожее исследование в 2008 г. и отмечала, что данная тенденция со временем сохраняется.

Среди прочих выводов данного исследования авторы выделяют следующие моменты:

- средний размер выборки стал больше по сравнению с исследованиями в конце XX в.;
- большинство РКИ исследуют паллиативные методы лечения;
- почти в половине исследований в качестве первичной конечной точки используется время без прогрессирования (PFS), и со временем этот показатель продолжает увеличиваться;
- паллиативные исследования и исследования, использующие PFS в качестве первичной конечной

точки, с большей вероятностью будут иметь положительный результат.

Так же как и авторы данной статьи, многие исследователи отмечают, что несмотря на большое число клинических исследований и новых лекарственных препаратов, итоговый клинически значимый результат остается скромным. Выигрыш для пациента, в основном, составляет от нескольких недель до нескольких месяцев [15, 16]. Причина такой тенденции заключается в необходимости покрыть издержки производства и исследований, а также получить прибыль для сохранения конкурентности. Таким образом, статистическая значимость становится более приоритетной, нежели клиническая.

Критическая оценка тенденций последних лет в отношении РКИ в онкологии не нова. Например, в публикации Lancet Oncology авторы, помимо перечисленных выше особенностей, отметили еще несколько важных моментов [17]:

- критерии включения в исследование в последнее время становятся более узкими. Такой подход повышает вероятность положительного результата, но снижает возможность экстраполяции результатов на общую популяцию;

- наблюдается тенденция быстрого вывода препаратов на III фазу клинических исследований, несмотря на плохую воспроизводимость доклинических данных, отсутствие доказательств эффективного ингибирования их молекулярной мишени или недостаточно убедительные результаты II фазы;

- в большинстве РКИ, несмотря на включение пациентов с неизлечимым раком, не оценивается влияние исследуемого препарата на качество жизни больных;

- в РКИ редко изучаются новые показания для хорошо известных препаратов.

Суммируя все вышеперечисленные факторы, можно утверждать, что несмотря на значительное число противоопухолевых лекарственных препаратов и РКИ, подтверждающих их эффективность, в конечном итоге пациенты из общей популяции далеко не всегда имеют возможность получить для себя действительно эффективное лечение. В качестве примера формального достижения в клинических исследованиях конечных точек без существенного результата для клинической практики можно привести, например, исследование гемцитабин+эрлотиниб, показавшее двухнедельное преимущество от применения комбинированного подхода [18].

### Исследования реальной клинической практики в онкологии

После предоставления фармкомпанией доказательств действенности и удовлетворительного уровня безопасности, лекарственный препарат (ЛП) попадает в условия реальной клинической практики. Вся собранная в дальнейшем информация о его при-

менении у пациентов и называется данными реальной клинической практики (real-world data; RWD). Источники таких данных могут иметь различный вид, классификация их известна [19], отметим только широкий диапазон вариантов: от электронных медицинских карт и регистров пациентов, до данных, полученных с девайсов и из социальных сетей. Так как интерес представляют не сами данные, а результат их анализа, существует еще один термин, отражающий доказательства основанные на RWD: real-world evidence (RWE).

Повсеместная цифровизация, в том числе в сфере здравоохранения, повысила возможности и интерес к такого рода подходам. Благодаря переносу на электронные носители информация о пациентах (медицинские карты, регистры, страховые базы данных) стала более доступной для анализа. Подавляющее большинство таких данных, кроме того, являются самовоспроизводящимися, позволяя при отлаженной технологии проводить быструю и недорогую оценку динамики. Нет ничего удивительного, что в исследованиях, основанных на данных RWD, возрастает заинтересованность медиков, особенно в области онкологии.

В первую очередь исследования реальной клинической практики нашли применение в качестве инструмента для уточнения данных о безопасности ЛП. И действительно, количество пациентов, получающих лекарственное средство после его утверждения регуляторным органом, кратно выше, чем в рамках РКИ, что позволяет зафиксировать более редкие и непредвиденные нежелательные реакции. При этом исследование не будет носить интервенционный характер ввиду назначения ЛП лечащим врачом в рамках стандартной рутинной практики, что упрощает взаимоотношения с регуляторными органами. Такой подход имеет ключевое преимущество в отношении особых групп пациентов (например, беременных женщин), РКИ с которыми достаточно редки [20].

Не менее важной функцией, которую могут выполнять данные реальной клинической практики, может быть использование их в оценке медицинских технологий (ОМТ). Учитывая, что лечение в рамках РКИ происходит в «идеальных» условиях и характеристики пациентов отличаются от таковых в реальной клинической практике, ясно, что принятие фармако-экономических решений на их основе не будет в полной мере соответствовать действительности. Смена парадигмы при принятии регуляторных решений от «цены за лечение» к «цене за результат лечения» является адекватной реакцией государственных органов управления в условиях ограниченности ресурсов и непрекращающегося роста расходов на здравоохранение. Понимание этого повлияло на политику разных стран, следствием чего было формирование особых органов оценки эффективности расходов на здравоохранение. Среди примеров успешного применения RWD



в сфере ОМТ можно выделить изменение решения NICE (Национальный институт здоровья и клинического совершенства в Великобритании, осуществляющий в том числе и ОМТ) в отношении ЛП «Абиратерон» для лечения метастатического рака предстательной железы. Проведя анализ данных реальной клинической практики, компании-производителю удалось привести больше доказательств длительного эффекта и влияния на качество жизни для определенного числа пациентов, благодаря чему NICE в итоге принял решение о включении данного ЛП в национальное руководство по терапии данной нозологии [21].

Нельзя не отметить, что ни в одной стране до сих пор не существует строго регламентированной методологии проведения исследований на основе RWD для ОМТ. Чаще всего руководства носят рекомендательный характер [22], и для принятия регуляторных решений используется индивидуальный подход. В работе, опубликованной в 2017 г., на примере 6 европейских агентств по ОМТ было показано, как может отличаться политика организаций в отношении RWD в трех различных контекстах [23]. Схожее по методологии исследование, опубликованное в феврале 2022 г. [24], показало, что отсутствие консенсуса среди европейских организаций по ОМТ сохраняется, и изменения происходят медленно. Такое положение дел вносит дисбаланс в конечные решения о возмещении расходов регулирующими органами за рубежом.

Расширение показаний для существующих ЛП и даже регистрация новых на основании исследований с использованием данных реальной клинической практики – еще один пример актуальности затрагиваемой темы, особенно в онкологии. Примеры этому за последние годы не единичны: «Палбоциклиб», изначально одобренный для лечения метастатического рака молочной железы у женщин, в дальнейшем был расширен и для лечения этого рака у мужчин [25]; «Эрдафитиниб» прошел ускоренную регистрацию для пациентов с неоперабельным уротелиальным раком, имеющим некоторые генетические изменения рецепторов фактора роста фибробластов (англ. Fibroblast growth factor receptors; FGFR); «Пембролизумаб» и «Ленватиниб» для пациенток с раком эндометрия получили одобрение дополнительных показаний к комбинированной терапии [26] и т.д. Основным методом использования RWD в таких случаях является формирование так называемых внешних или синтетических групп, когда в качестве контроля выступают исторические данные или совмещение внутренней контрольной группы с данными полученными извне.

Исследования реальной клинической практики не могут также не оказывать влияние на разработку клинических рекомендаций и руководств. Чрезвычайно важно, что исследования, основанные на RWD, поднимают вопрос несоответствия («разрыва»; англ. efficacy-effectiveness gap, EEG) между эффективностью (или корректнее было бы сказать, действенностью),

показанной в «искусственных» условиях РКИ, и эффективностью в условиях реального лечебного процесса. Очень важно, что вследствие искусственного исключения из исследований определенной категории больных, различия могут быть существенными, и это следует учитывать практикующим врачам. В онкологии данный вопрос приобрел особую актуальность с введением в практику таргетных и иммунотерапевтических препаратов. «Пембролизумаб» в рамках РКИ продемонстрировал значимое увеличение общей выживаемости (ОВ) в монотерапии (KEYNOTE-024) и в комбинации с химиотерапией (KEYNOTE-189) при метастатическом немелкоклеточном раке легкого (мНМРЛ). При этом показатели ОВ в группах с анти-PD1-препаратом более чем в 2 раза превышали таковые при стандартном лечении. Между тем, в условиях реальной клинической практики результаты применения «Пембролизумаба» оказались не столь впечатляющими. Большое когортное ретроспективное исследование на основе страховой базы данных в США, включавшее информацию о 19 529 пациентах, получавших паллиативное лечение по поводу рака легкого, показало удручающие результаты [27]: как монотерапия (медиана ОВ 11,4 месяца), так и комбинация с «Пеметрекседом» и платиносодержащими лекарственными препаратами (медиана ОВ 12,9 месяца) показали почти вдвое худшие результаты по сравнению с РКИ. Ряд других ретроспективных исследований на основе RWD, различающихся источниками информации и размерами выборки, также не подтвердили результаты РКИ [28–30].

Очевидно, что проблема в данном случае – в значимом отличии когорты, исследуемой в рамках РКИ, от общей популяции пациентов, которые получали лечение в реальной практике. В данном случае в страховой базе данных, судя по всему, отсутствовала информация о многих важных характеристиках пациентов и опухоли: например, уровень экспрессии лиганда рецептора запрограммированной гибели 1 (англ. Programmed death-ligand 1; PD-L1), значимость которого была показана в РКИ, или общее состояние пациента (шкала ECOG). Пациенты существенно отличались по возрасту (больные в реальной клинической практике были старше, с медианой возраста 73,8 лет, по сравнению с 65 годами в РКИ). К сожалению, ни РКИ, ни данное исследование RWD не отвечают на вопрос о потенциальных предиктивных маркерах для отбора больных. Однако есть все основания полагать, что грамотно построенные исследования реальной клинической практики с использованием значимых данных и адекватных статистических моделей могут сыграть существенную роль в определении таких подгрупп.

### **Проблемы использования данных реальной клинической практики**

Очевидные недостатки РКИ в онкологии не должны быть причиной отказа от их проведения и пре-

увеличения возможностей исследований реальной клинической практики. Исследования на основе RWD уже сейчас играют важную роль, так как позволяют получить дополнительную значимую информацию. При этом относиться к ним нужно с той же степенью строгости, принимая во внимание не только положительные, но и отрицательные стороны.

Исследования реальной клинической практики имеют свою специфику и могут быть представлены в разных форматах [31]. Основные методологические трудности проведения этих исследований связаны с тем, что в основном они являются ретроспективными, неинтервенционными и используют данные, изначально не предназначенные для анализа. Ключевые ограничения и проблемы, которые необходимо решать при проведении таких исследований хорошо известны [32], среди них можно выделить следующие:

- **Неполнота данных.** На примере с анализом страховой базы данных пациентов, получавших лечение по поводу НМРЛ, было показано, что важная информация о пациентах отсутствовала. Данные, получаемые в реальной клинической практике, имеют, в основном, прикладное значение и изначально не подразумевают научный анализ. Это нужно учитывать при адекватной оценке имеющейся базы данных.

- **Качество данных.** В продолжение первого пункта, необходимо также признать, что лечащие врачи могут по-разному подходить к оценке состояния больного, преувеличивая или преуменьшая некоторые параметры, относящиеся к пациенту.

- **Разница в популяциях.** Пациенты в реальной клинической практике, помимо отличий, характерных для РКИ, могут отличаться географией проживания, социальным и экономическим статусом, питанием, а также доступностью разных видов лечения.

- **Временной фактор.** В отношении ретроспективных исследований необходимо принимать во внимание клинические руководства и рекомендации, на которых лечащий врач основывается в выборе лечения – со временем они меняются.

- **Согласованность.** Если используются данные из разных стран, необходимо учитывать возможные различия классификаций, кодировок, определений и т.д.

- **Манипуляция данными.** В отличие от РКИ, в данном случае трудно исключить предвзятость, поэтому исследователю необходимо подробно обосновывать свои концепции в отношении выборки данных и методологии в целом.

- **Статистические инструменты.** Разрозненность, несогласованность и неполнота данных ведут к тому, что в исследованиях с RWD может потребоваться более сложный математический аппарат.

Таким образом, действительно качественный результат можно получить, только принимая во внимание все возможные потенциальные проблемы, критически оценивая имеющиеся данные и рационально подходить к сбору информации, а также вооружившись

подходящими статистическими методами. Столь высокий уровень требований является одной из причин, по которой исследования реальной клинической практики еще находятся в состоянии формирования устойчивого нормативно-правового аппарата у регуляторных органов разных стран.

## Правовой статус исследований реальной клинической практики

Уже давно перестали быть редкостью публикации в серьезных научных журналах, посвященные результатам исследований на основе RWD. Особенно их ускорила пандемия COVID-19. Однако даже с учетом повышенного интереса со стороны медицинского сообщества и регуляторных органов нужно отметить, что с момента первого упоминания термина «данные реальной клинической практики» в 1991 г., до сих пор не существует общепринятого методологического подхода к исследованиям на основании таких данных. Даже США и страны Европейского союза находятся еще в стадии формирования и закрепления законодательной базы в отношении этой группы исследований и имеют несколько разные взгляды на этот процесс.

В США толчком для развития правового регулирования в этой области стал «Закон о лечении в XXI в.» («The 21st Century Cures Act»), принятый в 2016 г. Одна из его статей посвящена RWE. Данный закон содержит положения, обязывающие FDA принимать во внимание доказательства из реальной клинической практики для утверждения новых показаний ЛП, а также требование разработать руководящие принципы, описывающие взаимоотношения с регуляторными органами. Вследствие этого в 2018 г. была разработана Рамочная программа (Framework for FDA's Real-World Evidence Program), обозначившая позицию в отношении подходов к использованию исследований реальной клинической практики в принятии регуляторных решений. В дальнейшем FDA продолжило выполнять обязательства по разработке руководств для оказания помощи разработчикам медицинских технологий. Некоторые из таких руководств уже приняли финальную форму, в то время как другие еще находятся в стадии проекта (например, с сентября 2021 г. проектируется руководство по использованию электронных медицинских записей для поддержки принятия нормативных решений; Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological). Последним принятым на настоящий момент документом является руководство для компаний, собирающихся подавать заявки на новые лекарственные средства, которые содержат RWD/RWE, предназначенные для поддержки регуляторного решения относительно его безопасности и/или эффективности [33]. Оно было опубликовано в сентябре 2022 г. Вообще, ключевым подходом США в отношении правового регулирования исследований реальной клинической практики

является создание различных руководств, которые должны затрагивать все этапы проведения таких исследований и оценки применимости для получения достоверных доказательств с целью их дальнейшего закрепления в законодательной базе [34].

Европейский союз (ЕС) также совершает активные действия по внедрению исследований на основе RWD в процесс принятия регуляторных решений. В 2016 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) выпустило руководство под названием «Guidance for companies considering the adaptive pathways approach» [35]. В этом документе рассматриваются варианты использования RWD для поддержки принятия регуляторных решений в ЕС в отношении адаптивных путей вывода ЛП на рынок. Это может произойти, например, в случае неудовлетворенной медицинской потребности или в рамках неконтролируемых исследований; с целью расширения показаний или сбора данных об эффективности и безопасности из программ раннего доступа в дополнение к рандомизированным клиническим исследованиям. В продолжение развития этой темы отметим, что в марте 2020 г. EMA опубликовало на уровне стратегических документов Европейского союза Стратегию развития регуляторного ландшафта в сфере науки и технологий здравоохранения до 2025 г. (EMA Regulatory Science Strategy to 2025). В рамках данной стратегии RWD рассматриваются как применяемые преимущественно на пострегистрационном этапе жизненного цикла ЛП, однако признается и возможность их более широкого применения. Не менее важной стала постановка конкретных задач: создать единую платформу с доступом к достоверным медицинским данным для проведения анализа; реализовать пилотные проекты анализа данных реальной клинической практики и провести их оценку; оценить использование электронных медицинских карт для выявления проблем в отношении безопасности лекарственных препаратов; фиксировать и в дальнейшем использовать для разработки руководящих принципов примеры положительных результатов использования данных RWD. Значимым событием стал запуск в мае 2022 г. проекта Европейского пространства данных о здоровье (European Health Data Space; EHDS). EHDS представляет собой цифровую экосистему, состоящую из правил, общих стандартов и практик, инфраструктуры и системы управления, направленную на расширение возможностей отдельных лиц в отношении доступа к их электронным персональным медицинским данным и контроля над ними, а также обеспечение последовательной, надежной и эффективной структуры для использования медицинских данных в исследованиях. EHDS – это шаг в сторону стандартизации, согласованности и достоверности медицинских данных, перспективных для анализа. Кроме того, нельзя не отметить глобальный план пилотных исследований (Data Analysis and Real World Interrogation Network;

DARWIN EU). Старт первых четырех из них планировался на конец 2022 г. [36]. По сравнению с США руководство ЕС в отношении данных исследований не столь детализированы, и в целом используют параллельное внедрение законодательной базы и рекомендаций для разработчиков медицинских технологий.

Что касается отечественной системы здравоохранения, можно констатировать, что Российская Федерация делает первые шаги в сторону формирования законодательной базы RWD/RWE. В рамках Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 17.03.2022 №36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» были закреплены понятия «данные реальной клинической практики» (RWD) и «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» (RWE). Приведем их.

«Данные реальной клинической практики» – данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников;

«Доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» – клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики.

Кроме того, в декабре 2022 г. вступили в силу поправки к «Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС», которые допускают использование данных реальной клинической практики в рамках пострегистрационных исследований безопасности.

Несмотря на то, что законодательное регулирование RWD Российской Федерации отстает от стран, передовых в этой области, оно позволяет взвешенно оценить преимущества и недостатки различных подходов, и интегрировать лучшие и максимально информативные методики.

## Заключение

Данные реальной клинической практики и доказательства, полученные на их основе, являются важным и актуальным инструментом получения дополнительной информации о медицинских технологиях, особенно в онкологии. Как и любой инструмент в сфере здравоохранения, они обладают своими преимуществами и недостатками и требуют должного уровня регулирования. Постоянно растущее количество противоопухолевых лекарственных препаратов, ограниченные возможности РКИ, тренд в сторону персонализированной медицины – лишь некоторые причины высокой заинтересованности в исследованиях RWD/RWE со стороны как практикующих врачей, так и исследователей-онкологов. Процесс внедрения в законодательную базу Российской Федерации правил, связанных с ними, только начинается, но уже сделаны серьезные шаги в этом направлении.



## Список литературы

1. Moore T.J, Zhang H., Anderson G., Alexander G.C. Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015–2016 // JAMA Intern Med. – 2018. – Vol. 178, № 11. – P. 1451–1457.
2. Examination of Clinical Trial Costs and Barriers for Drug Development. Publication date Jul 24, 2014. – [Electronic source]. – URL: <https://aspe.hhs.gov/reports/examination-clinical-trial-costs-barriers-drug-development-0>. Accessed at: 15.11.2022.
3. Improving the Quality of Cancer Clinical Trials: Workshop Summary. Institute of Medicine. 2008. Washington, DC: The National Academies Press. – [Electronic source]. – URL: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/12146/improving-the-quality-of-cancer-clinical-trials-workshop-summary>. Accessed at: 15.11.2022.
4. Jabansbahi M., Gregg K., Davis G., Ndu A., Miller V., Vockley J., Ollivier C., Franolic T., Sakai S. The Use of External Controls in FDA Regulatory Decision Making // Ther Innov Regul Sci. – 2021. – Vol. 55, № 5. – P. 1019–1035.
5. Журавков А.А., Колбин А.С. Внешний контроль при проведении исследований RWD/RWE: методологический подход // Качественная клиническая практика. – 2022. – № 2. – С. 21–27.
6. Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9, № 7. – P. 1–16.
7. Nix H.P., Weijer C. Uses of equipoise in discussions of the ethics of randomized controlled trials of COVID-19 therapies // BMC Med Ethics. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 143.
8. Gorayeb R.P., Forjaz M.J., Ferreira A.G., Ferreira J.J. Use of Sham Interventions in Randomized Controlled Trials in Neurosurgery // J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. – 2020. – Vol. 81, № 5. – P. 456–462.
9. Grootendorst D.C., Jager K.J., Zoccali C., Dekker F.W. Observational studies are complementary to randomized controlled trials // Nephron Clin Pract. – 2010. – Vol. 114, № 3. – P. 173–177.
10. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource – [Electronic source]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338449/>. Accessed at: 15.11.2022.
11. Gyawali B., Hey S.P., Kesselheim A.S. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval // JAMA Intern Med. – 2019. – Vol. 179, № 7. – P. 906–913.
12. Kemp R., Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? // BMC Med. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 134.
13. Haslam A., Hey S.P., Gill J., Prasad V. A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology // Eur J Cancer. – 2019. – Vol. 106. – P. 196–211.
14. Del Paggio J.C., Berry J.S., Hopman W.M., Eisenbauer E.A., Prasad V., Gyawali B., Booth C.M. Evolution of the Randomized Clinical Trial in the Era of Precision Oncology // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7, № 5. – P. 728–734.
15. Жуков Н.В., Румянцев С.А., Лукьянов С.А. Фундаментальные и клинические исследования в онкологии. Существуют ли предпосылки для прорыва? // Онкогематология. – 2014. – №4. – С. 54–64.
16. Seruga B., Hertz P.C., Wang L., Booth C.M., Cescon D.W., Krzyzanowska M., Tannock I.F. Absolute benefits of medical therapies in phase III clinical trials for breast and colorectal cancer // Ann Oncol. – 2010. – Vol. 21, № 7. – P. 1411–1418.
17. Tannock I.F., Amir E., Booth C.M., Niraula S., Ocana A., Seruga B., Templeton A.J., Vera-Badillo F. Relevance of randomised controlled trials in oncology // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. 560–567.
18. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J., Figer A., Hecht J.R., Gallinger S., Au H.J., Murawa P., Walde D., Wolff R.A., Campos D., Lim R., Ding K., Clark G., Voskoglou-Nomikos T., Ptasynski M., Parulekar W. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J Clin Oncol. – 2007. – Vol. 25, № 15. – P. 1960–1966.
19. Солодовников А.Г., Сорокина Е.Ю., Гольдина Т.А. Данные рутинной практики (real-world data): от планирования к анализу // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2020. – Т. 41, № 3. – С. 9–16.
20. Lasky T., McMahon A.W., Hua W., Forshee R. Methodologic approaches in studies using real-world data (RWD) to measure pediatric safety and effectiveness of vaccines administered to pregnant women: A scoping review // Vaccine. – 2021. – Vol. 39, № 29. – P. 3814–3824.
21. Uro today. NICE recommends abiraterone for prostate cancer. 21 March 2016. – [Electronic source]. – URL: <https://www.urotoday.com/recent-abstracts/urologic-oncology/prostate-cancer/87467-nice-recommends-abiraterone-for-prostate-cancer.html>. Accessed at: 15.11.2022.
22. Simpson A, Ramagopalan S.V. RWE ready for reimbursement? A round up of developments in real-world evidence relating to health technology assessment: part 8 // J Comp Eff Res. – 2022. – Vol. 11, № 13. – P. 915–917.
23. Makady A., Ham R.T., de Boer A., Hillege H., Klungel O., Goettsch W.; GetReal Workpackage 1. Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies // Value Health. – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 520–532.
24. Hogervorst M.A., Pontèn J., Vreman R.A., Mantel-Teeuwisse A.K., Goettsch W.G. Real World Data in Health Technology Assessment of Complex Health Technologies // Front Pharmacol. – 2022. – Vol. 10, № 13.
25. Wedam S., Fasboyin-Aje L., Bloomquist E., Tang S., Sridhara R., Goldberg K.B., Theoret M.R., Amiri-Kordestani L., Pazdur R., Beaver J.A. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer // Clin Cancer Res. – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 1208–1212.
26. Mishra-Kalyani P.S., Amiri Kordestani L., Rivera D.R., Singh H., Ibrahim A., DeClaro R.A., Shen Y., Tang S., Sridhara R., Kluetz P.G., Concato J., Pazdur R., Beaver J.A. External control arms in oncology: current use and future directions // Ann Oncol. – 2022. – Vol. 33, № 4. – P. 376–383.

27. *Kebl K.L., Greenwald S., Chataoun N.G., Manberg P.J., Schrag D.* Association Between First-Line Immune Checkpoint Inhibition and Survival for Medicare-Insured Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 3, № 4. – P. 1–15.
28. *Zhang X., DeClue R.W., Herms L., Yang M., Pawar V., Masters E.T., Ruisi M., Chin K., Velcheti V.* Real-world treatment patterns and outcomes in PD-L1-positive non-small cell lung cancer // *Immunotherapy.* – 2021. – Vol. 13, № 18. – P. 1521–1533.
29. *Waterhouse D., Lam J., Betts K.A., Yin L., Gao S., Yuan Y., Hartman J., Rao S., Lubinga S., Stenehjem D.* Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2021. – Vol. 156. – P. 41–49.
30. *Velcheti V., Hu X., Piperdi B., Burke T.* Real-world outcomes of first-line pembrolizumab plus pemetrexed-carboplatin for metastatic nonsquamous NSCLC at US oncology practices // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1–10.
31. *Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г.* Обзор исследований реальной клинической практики // *Качественная Клиническая Практика.* – 2021. № 1. – С. 56–63.
32. *Beaulieu-Jones B.K., Finlayson S.G., Yuan W., Altman R.B., Kobane I.S., Prasad V., Yu K.H.* Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process // *Clin Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 107, № 4. – P. 843–852.
33. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products Guidance for Industry. Food and Drug Administration. September 2022. – [Electronic source]. – URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-documents-using-real-world-data-and-real-world-evidence-fda-drug-and-biological-products>. Accessed at: 15.11.2022.
34. *Борзова М.А., Колбин А.С.* Применение данных реальной клинической практики для поддержки принятия регуляторных решений в США // *Качественная Клиническая Практика.* – 2021. – № 1. – С. 64–69.
35. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach. – [Electronic source]. – URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-companies-considering-adaptive-pathways-approach\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-companies-considering-adaptive-pathways-approach_en.pdf). Accessed at: 15.11.2022.
36. Data Analysis and Real-World Interrogation Network (DARWIN EU). – [Electronic source]. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>. Accessed at: 15.11.2022.

## References

1. *Moore T.J., Zhang H., Anderson G., Alexander G.C.* Estimated Costs of Pivotal Trials for Novel Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration, 2015-2016. *JAMA Intern Med.* 2018 Nov 1; 178(11): 1451-1457. Doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3931. PMID: 30264133.
2. Examination of Clinical Trial Costs and Barriers for Drug Development. Publication date Jul 24, 2014. Available at: <https://aspe.hhs.gov/reports/examination-clinical-trial-costs-barriers-drug-development-0/>. Accessed at: 15.11.2022.
3. Institute of Medicine. 2008. Improving the Quality of Cancer Clinical Trials: Workshop Summary. Washington, DC: The National Academies Press. Doi: 10.17226/12146.
4. *Jabanshabi M., Gregg K., Davis G., Ndu A., Miller V., Vockley J., Ollivier C., Franolic T., Sakai S.* The Use of External Controls in FDA Regulatory Decision Making. *Ther Innov Regul Sci.* 2021 Sep; 55(5): 1019-1035. Doi: 10.1007/s43441-021-00302-y.
5. *[Zburavkov A.A., Kolbin A.S.]* External control during RWD/RWE research: a methodological approach. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2022;(2):21-27. (In Russ.) Doi: 10.37489/2588-0519-2022-2-21-27.
6. *Messina S., Sframeli M.* New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med.* 2020 Jul 13; 9(7): 2222. Doi: 10.3390/jcm9072222.
7. *Nix H.P., Weijer C.* Uses of equipoise in discussions of the ethics of randomized controlled trials of COVID-19 therapies. *BMC Med Ethics.* 2021 Oct 21; 22(1): 143. Doi: 10.1186/s12910-021-00712-5.
8. *Gorayeb R.P., Forjaz M.J., Ferreira A.G., Ferreira J.J.* Use of Sham Interventions in Randomized Controlled Trials in Neurosurgery. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2020 Sep; 81(5): 456-462. Doi: 10.1055/s-0040-1709161.
9. *Grootendorst D.C., Jager K.J., Zoccali C., Dekker F.W.* Observational studies are complementary to randomized controlled trials. *Nephron Clin Pract.* 2010; 114(3): c173-7. Doi: 10.1159/000262299.
10. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Last Updated: March 3, 2020.
11. *Gyawali B., Hey S.P., Kesselheim A.S.* Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA Intern Med.* 2019 Jul 1; 179(7): 906-913. Doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0462.
12. *Kemp R., Prasad V.* Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? *BMC Med.* 2017 Jul 21; 15(1): 134. Doi: 10.1186/s12916-017-0902-9.
13. *Haslam A., Hey S.P., Gill J., Prasad V.* A systematic review of trial-level meta-analyses measuring the strength of association between surrogate end-points and overall survival in oncology. *Eur J Cancer.* 2019 Jan; 106: 196-211. Doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.012.
14. *Del Paggio J.C., Berry J.S., Hopman W.M., Eisenbauer E.A., Prasad V., Gyawali B., Booth C.M.* Evolution of the Randomized Clinical Trial in the Era of Precision Oncology. *JAMA Oncol.* 2021 May 1; 7(5): 728-734. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0379.
15. *[Zbukov N.V., Rumyantsev S.A., Lukyanov S.A.]* Basic and clinical research in oncology: is there background for a breakthrough? *Oncohematology.* 2014; (4): 54-64. (In Russ.)

16. Seruga B., Hertz P.C., Wang L., Booth C.M., Cescon D.W., Krzyzanowska M., Tannock I.F. Absolute benefits of medical therapies in phase III clinical trials for breast and colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2010 Jul; 21(7): 1411-1418. Doi: 10.1093/annonc/mdp552.
17. Tannock I.F., Amir E., Booth C.M., Niraula S., Ocana A., Seruga B., Templeton A.J., Vera-Badillo F. Relevance of randomised controlled trials in oncology. *Lancet Oncol.* 2016 Dec; 17(12): e560-e567. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30572-1.
18. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J., Figer A., Hecht J.R., Gallinger S., Au H.J., Murawa P., Walde D., Wolff R.A., Campos D., Lim R., Ding K., Clark G., Voskoglou-Nomikos T., Ptasynski M., Parulekar W. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007 May 20; 25(15): 1960-6. Doi: 10.1200/JCO.2006.07.9525.
19. [Solodovnikov A.G., Sorokina E.Y., Goldina T.A. Real-world data: from planning to analysis. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2020; 41(3): 9–16. (In Russ.)] Doi: 10.17116/medtech2020410319.
20. Lasky T., McMabon A.W., Hua W., Forsbee R. Methodologic approaches in studies using real-world data (RWD) to measure pediatric safety and effectiveness of vaccines administered to pregnant women: A scoping review. *Vaccine.* 2021 Jun 29; 39(29): 3814-3824. Doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.071.
21. Uro today. NICE recommends abiraterone for prostate cancer. 21 March 2016. Available at: <https://www.urotoday.com/recent-abstracts/urologic-oncology/prostate-cancer/87467-nice-recommends-abiraterone-for-prostate-cancer.html>. Accessed at: 15.11.2022.
22. Simpson A., Ramagopalan S.V. RWE ready for reimbursement? A round up of developments in real-world evidence relating to health technology assessment: part 8. *J Comp Eff Res.* 2022 Sep; 11(13): 915-917. Doi: 10.2217/cer-2022-0103. PMID: 35703134.
23. Makady A., Ham R.T., de Boer A., Hillege H., Klungel O., Goettsch W.; GetReal Workpackage 1. Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies. *Value Health.* 2017 Apr; 20(4): 520-532. Doi: 10.1016/j.jval.2016.12.003. PMID: 28407993.
24. Hogervorst M.A., Pontén J., Vreman R.A., Mantel-Teeuwisse A.K., Goettsch W.G. Real World Data in Health Technology Assessment of Complex Health Technologies. *Front Pharmacol.* 2022 Feb 10; 13: 837302. Doi: 10.3389/fphar.2022.837302.
25. Wedam S., Fasbryin-Aje L., Bloomquist E., Tang S., Sridhara R., Goldberg K.B., Theoret M.R., Amiri-Kordestani L., Pazdur R., Beaver J.A. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020 Mar 15; 26(6): 1208-1212. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2580.
26. Mishra-Kalyani P.S., Amiri Kordestani L., Rivera D.R., Singh H., Ibrahim A., DeClaro R.A., Shen Y., Tang S., Sridhara R., Kluetz P.G., Concato J., Pazdur R., Beaver J.A. External control arms in oncology: current use and future directions. *Ann Oncol.* 2022 Apr; 33(4): 376-383. Doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.015. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026413.
27. Kehl K.L., Greenwald S., Chamoun N.G., Manberg P.J., Schrag D. Association Between First-Line Immune Checkpoint Inhibition and Survival for Medicare-Insured Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3; 4(5): e2111113. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11113.
28. Zhang X., DeClue R.W., Herms L., Yang M., Pawar V., Masters E.T., Ruisi M., Chin K., Velcheti V. Real-world treatment patterns and outcomes in PD-L1-positive non-small cell lung cancer. *Immunotherapy.* 2021 Dec; 13(18): 1521-1533. Doi: 10.2217/imt-2021-0145.
29. Waterhouse D., Lam J., Betts K.A., Yin L., Gao S., Yuan Y., Hartman J., Rao S., Lubinga S., Stenehjem D. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2021 Jun; 156: 41-49. Doi: 10.1016/j.lungcan.2021.04.007.
30. Velcheti V., Hu X., Piperdi B., Burke T. Real-world outcomes of first-line pembrolizumab plus pemetrexed-carboplatin for metastatic nonsquamous NSCLC at US oncology practices. *Sci Rep.* 2021 Apr 28; 11(1): 9222. Doi: 10.1038/s41598-021-88453-8.
31. [Goldina T.A., Kolbin A.S., Belousov D.Yu., Borovskaya V.G. Review of real-world data study. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika. Good Clinical Practice.* 2021; (1): 56-63. (In Russ.)] Doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63.
32. Beaulieu-Jones B.K., Finlayson S.G., Yuan W., Altman R.B., Kobane I.S., Prasad V., Yu K.H. Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr; 107(4): 843-852. Doi: 10.1002/cpt.1658.
33. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products Guidance for Industry. Food and Drug Administration. September 2022. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-documents-using-real-world-data-and-real-world-evidence-fda-drug-and-biological-products>. Accessed at: 15.11.2022.
34. [Borzova M.A., Kolbin A.S. Applying real-world data to support regulatory decision — making in the United States. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2021; (1): 64-69. (In Russ.)] Doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-64-69.
35. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-companies-considering-adaptive-pathways-approach\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-companies-considering-adaptive-pathways-approach_en.pdf). Accessed at: 15.11.2022.
36. Data Analysis and Real-World Interrogation Network (DARWIN EU). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>. Accessed at: 15.11.2022.



<sup>1</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра онкологии и лучевой диагностики (Екатеринбург, Россия)

<sup>3</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (Екатеринбург, Россия)

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

# ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В.В. Петкау<sup>1,2</sup>, Е.Н. Бессонова<sup>2,3</sup>, В.В. Бредер<sup>4</sup>,  
Е.А. Киселев<sup>1</sup>, К.Е. Киселева<sup>1</sup>

## OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA OF DIFFERENT ETIOLOGIES

**В.В. Петкау<sup>1,2</sup>**

Заместитель главного врача по лекарственной терапии, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 29. ORCID: 0000-0002-0342-4007. SPIN-code: 6811-8136. AuthorID: 763872.

**Е.Н. Бессонова<sup>2,3</sup>**

Доктор медицинских наук, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Минздрава Свердловской области, руководитель областного гепатологического центра, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»; доцент кафедры терапии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185. ORCID: 0000-0002-4223-3473. AuthorID: 554882.

**В.В. Бредер<sup>4</sup>**

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24. ORCID: 0000-0002-6244-4294. SPIN-code: 9846-4360. AuthorID: 280121.

**Е.А. Киселев<sup>1</sup>**

Кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 29.

**К.Е. Киселева<sup>1</sup>**

Врач-стажер, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 29.

**V.V. Petkau<sup>1,2</sup>**

Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncology Center; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University, 620036, Yekaterinburg, st. Soboleva, 29. ORCID: 0000-0002-0342-4007. SPIN-code: 6811-8136. AuthorID: 763872.

**E.N. Bessonova<sup>2,3</sup>**

Doctor of Medical Sciences, Chief Specialist Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head of the Regional Hepatological Center; Head of the Gastroenterology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1, Associate Professor; Department of Therapy FPC and PP, Ural State Medical University. 620102, Yekaterinburg, st. Volgogradskaya, 185. ORCID: 0000-0002-4223-3473. AuthorID: 554882.

**V.V. Breder<sup>4</sup>**

MD, leading researcher oncological department of medicinal methods of treatment (chemotherapy) № 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Moscow, Kashiirskoe highway, 24. ORCID: 0000-0002-6244-4294. SPIN-code: 9846-4360. AuthorID: 280121.

**E.A. Kiselev<sup>1</sup>**

Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Medical Work, Sverdlovsk Regional Oncology Center, 620036, Yekaterinburg, st. Soboleva, 29.

**K.E. Kiseleva<sup>1</sup>**

Intern doctor, Sverdlovsk Regional Oncology Center. 620036, Yekaterinburg, st. Soboleva, 29.

**Введение.** Рак печени занимает шестое место в структуре онкологической заболеваемости и четвертое – в структуре онкологической летальности в мире. Наибольшую роль в развитии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) играют вирусы гепатита В и С, алкоголь, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ). По данным исследований, негативное влияние на общую выживаемость у больных ГЦР оказывают сахарный диабет, употребление алкоголя, инвазии/тромбозы магистральных внутрипеченочных сосудов и воротной вены, уровень АФП, объективного состояния по ECOG, начальные симптомы, класс цирроза печени по Чайлд-Пью, размер опухоли.

**Целью исследования** стала оценка влияния различных факторов, в том числе этиологических, на общую выживаемость больных ГЦР.

**Материалы и методы.** В исследование включено 342 пациента с диагнозом ГЦР, поставленных на учет в областной канцер-регистр с 2015 по 2021 гг., обследованных в Свердловском областном онкологическом диспансере и получавших там лечение. Из них: 225 мужчин, 117 женщин. Средний возраст составил 62,5 лет. В качестве основного этиологического фактора выступили вирусные гепатиты – 177 больных (51,8%), алкоголь – 34 (9,9%), НАЖБ – 91 (26,6%), иные причины – 40 (11,7%). Медиана ОВ составила 16,7±1,8 месяцев. У пациентов с циррозом печени медиана ОВ при классе А по Чайлд-Пью составила 23,2 месяца, В – 4,8 месяца, С – 1,9 месяцев. Худшим прогнозом характеризовались пациенты с ECOG ≥2, АФП ≥100 нг/мл. Индекс массы тела не оказывал влияние на общую выживаемость.

**Выводы.** Основным этиологическим фактором развития ГЦР остаются вирусные гепатиты, вторым по частоте является НАЖБ. Лучшие показатели ОВ были в стадии ВCLC А и В у пациентов с НАЖБ, а в стадии ВCLC С и D – у пациентов с вирусной этиологией ГЦР. Прогностическую значимость также имеют класс цирроза печени, общее состояние пациента по шкале ECOG, высокий уровень АФП, но не индекс массы тела.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, общая выживаемость, факторы прогноза, этиология.

**Introduction.** Liver cancer ranks sixth in the structure of cancer incidence and fourth in the structure of cancer mortality in the world. Hepatitis B and C viruses, alcohol, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) play the leading role in the development of hepatocellular carcinoma (HCC). Diabetes mellitus, alcohol consumption, invasion/thrombosis of the main intrahepatic vessels and portal vein, AFP level, general status, initial symptoms, Child-Pugh cirrhosis class, tumor size have a negative impact on overall survival in patients with HCC.

**The aim of our study** was to evaluate the influence of various factors, including etiological ones, on the overall survival of patients with HCC.

**Materials and methods.** 342 patients with HCC who were put on the regional cancer registry from 2015 to 2021 and underwent examination and treatment at the Sverdlovsk Regional Oncology Center were included in the study. Of these: 225 men, 117 women. The mean age was 62,5 years. The main etiological factor was viral hepatitis – 177 patients (51,8%), alcohol – 34 (9,9%), NAFLD – 91 (26,6%), other causes – 40 (11,7%). Median OS was 16,7±1,8 months. In patients with liver cirrhosis, the median OS for Child-Pugh class A was 23,2 months, B – 4,8 months, C – 1,9 months. Patients with ECOG ≥2, AFP ≥100 ng/ml had the worst prognosis. Body mass index had no effect on overall survival.

**Findings.** The main etiological factor in the development of HCC is viral hepatitis, the second most common is NAFLD. The class of liver cirrhosis, the ECOG status of the patient, high level of AFP, but not the mass index, have prognostic significance.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, overall survival, prognostic factors, etiology.

## Введение

Рак печени занимает шестое место в структуре онкологической заболеваемости и четвертое – в структуре онкологической летальности в мире [1]. Заболевание отличается частым выявлением на поздних стадиях и соотношением «заболеваемость/ смертность», близким к единице [2]. 75–85% первичного рака печени приходится на гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) [3, 4]. ГЦР неравномерно распределен по миру. 72% случаев приходится на страны Азии (более половины – на Китай), 10% – на Европу, 7,8% – на Африку, 5,1% – на Северную Америку, 4,6% – на Латинскую Америку, 0,5% – на Океанию. Стандартизованные показатели заболеваемости колеблются от 4 случаев на 100 000 населения в Центральной и Восточной Европе до 17,7 в Восточной Азии. Самые высокие стандартизованные показатели смертности зафиксированы в Восточной Азии (16,0) и Северной Африке

(13,9), а самые низкие – в Южной Центральной Азии (2,3), Европе и Западной Азии (3,8–4,0) [1, 3, 5].

Основные причины развития ГЦР – вирусы гепатита В и С, алкоголь, неалкогольная жировая болезнь печени, афлатоксин В, гемохроматоз, недостаточность α1-антитрипсина, поздняя порфирия, болезнь Вильсона, первичный билиарный цирроз. Однако наибольшую роль играют первые 3 фактора или их сочетание. В 70–80% случаев ГЦР развивается на фоне цирроза, возникающего в результате воздействия вышеперечисленных факторов риска [6].

На вирус гепатита В (HBV) приходится до 60% случаев ГЦР в странах Азии и Африки и 20% в Европе и США [2]. HBV повышает риск развития ГЦР даже при отсутствии цирроза, хотя у большинства пациентов с ГЦР на фоне вирусного гепатита В уже есть цирроз. Высокая распространенность HBV в странах юго-вос-

точной Азии делает скрининговые программы экономически выгодными среди мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет. В Африке раннее развитие ГЦР в возрасте 30–40 лет обусловлено одновременным негативным воздействием гепатита В и афлатоксина В1 [7]. Широкое внедрение вакцинации от HBV привело к снижению распространенности вирусной инфекции, а в ряде стран Азии – уже и к снижению заболеваемости ГЦР [8].

Хронический вирусный гепатит С (HCV) – самое распространенное заболевание печени, на фоне которого развивается ГЦР среди жителей Европы, Северной Америки и Японии [9]. HCV – РНК-вирус, который не внедряется в геном, а риск ГЦР реализуется через фиброз и последующий цирроз печени. Широкое внедрение препаратов прямого противовирусного действия, которые позволяют добиваться стойкого вирусологического ответа более чем в 90% случаев, позволяет снизить частоту HCV-ассоциированного ГЦР на 50–80% [10]. Необходимо отметить, что пациенты с HCV, у которых уже сформировался цирроз печени, даже при полном вирусологическом ответе на терапию сохраняют риск развития ГЦР: это характерно для более чем 2% больных в год – в течение, как минимум, 10 лет [11].

Алкоголь является как самостоятельным этиологическим фактором, так и дополнительным. В крупных метаанализах показано, что регулярное потребление более 5 стандартных доз алкоголя в день повышает риск развития цирроза печени у женщин в 12,4 раза (95% ДИ 6,7–23,3), у мужчин – в 3,8 раза (95% ДИ 0,9–17,0) [12, 13]. Кумулятивный риск развития ГЦР на фоне алкогольного цирроза составляет 15–30% [14]. Хроническое употребление алкоголя усиливает негативное влияние других факторов риска. Так, в тайваньском эпидемиологическом исследовании ежегодный риск развития ГЦР у пациентов с циррозом печени на фоне алкоголизма был обозначен как 2,1%, на фоне HBV – 4,1%, при сочетании факторов – 9,9%. 10-летний кумулятивный риск составил 25,6%, 39,8%, 52,8% соответственно [15].

На фоне растущего числа случаев ожирения и сахарного диабета во многих регионах мира НАЖБ становится одной из ведущих причин развития цирроза. В ряде стран Запада удельный вес ГЦР, связанного с НАЖБ, уже составляет 15–20% [16]. В 2012 году D.L. White с соавторами выполнили систематический обзор, охватывающий 61 исследование. НАЖБ печени без цирроза ассоциируется с минимальным риском развития ГЦР – 0–3%. При длительности наблюдения от 5,6 лет до 21 года вероятность умереть от ГЦР была от 0 до 1%. В противоположность этому, цирроз на фоне НАЖБ приводил к развитию рака печени в 2,4–12,8% случаев при медиане наблюдения 3,2–7,2 года [17].

По данным исследований, негативное влияние на общую выживаемость у больных ГЦР оказывают

сахарный диабет, употребление алкоголя, инвазии/тромбозы магистральных внутрипеченочных сосудов и воротной вены, уровень АФП, объективного состояния по ECOG, начальные симптомы, класс цирроза печени по Чайлд-Пью, размер опухоли [18–20].

**Целью** исследования стала оценка влияния различных факторов, в том числе этиологических, на общую выживаемость больных ГЦР.

## Материалы и методы

В исследование включено 342 пациента с диагнозом ГЦР, поставленных на учет в областной канцер-регистр с 2015 по 2021 гг. Им было проведено обследование и лечение в Свердловском областном онкологическом диспансере. Диагноз ГЦР выставлялся на основании морфологического исследования.

Ретроспективно были изучены данные информационной базы Региональной онкологической системы (ОНКОР), амбулаторные карты и истории болезни пациентов, протоколы аутопсий и записи о регистрации летальных исходов в областной информационной системе «Танатос».

Пациенты были разделены на группы в зависимости от этиологии ГЦР: первую группу составили вирусные этиологии, вторую – алкогольная этиология, третью – НАЖБ, в четвертую группу вошли другие причины (гемохроматоз, первичный билиарный холангит, склерозирующий холангит, болезнь Вильсона-Коновалова и другие). Стадия заболевания была определена в соответствии с Барселонской системой стадирования (BCLC). У всех пациентов исследовался уровень АФП в плазме крови. Наличие варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) оценивалось по данным фиброгастроскопии. Общее состояние пациентов оценивалось по шкале ECOG. Пациентам, которым был диагностирован цирроз, функциональное состояние печени оценивалось по классификации Чайлд-Пью.

Результаты исследования обрабатывались при помощи статистического пакета SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Обработка полученного материала была проведена с использованием стандартных математических методов. Количественные данные представлены в виде  $\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение}$ , качественные и категориальные признаки – в абсолютных и относительных величинах (N, %). Хи-квадрат, точный критерий Фишера и Z-критерий использовали для анализа различий между пропорциями в изучаемых подгруппах. Достоверность различий между средними величинами количественных переменных в подгруппах оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа. Для преодоления проблемы множественных сравнений применяли поправку Бонферрони (вычисление порогового уровня статистической значимости с учетом числа проверенных гипотез). Общую выживаемость (ОВ) определяли в интервале от даты установления диагно-



за до даты смерти или окончания срока наблюдения. Медианы ОВ и их стандартные ошибки рассчитывали методом Каплана-Майера. Сравнение показателей ОВ в группах осуществляли с помощью логрангового теста. В ряде таблиц также приведены доверительные интервалы для медианы ОВ. В процессе проверки гипотезы вычисляли значение статистического критерия и уровень статистической значимости  $p$ , который сравнивали с заданным априори пороговым уровнем значимости 0,05. Красным шрифтом в таблицах выделены достоверные показатели.

## Результаты

Больные были преимущественно представлены мужчинами: 225 мужчин против 117 женщин. При этом распределение по полу было схожим в группах с разной этиологией. Средний возраст составил 62,5 лет. В качестве основного этиологического фактора выступили вирусные гепатиты – 177 больных (51,8%), алкоголь – 34 (9,9%), НАЖБ – 91 (26,6%), иные причины – 40 (11,7%). ГЦР развился на фоне цирроза у 237 больных из 342 (69,3%); при этом наибольшее число таких пациентов было при вирусной и алкогольной этиологии: 91,0% и 85,3% соответственно. В большинстве случаев по шкале ECOG общее состо-

яние оценивалось в 0–1 балл (73,7%). Уровень АФП находился в пределах 100 нг/мл у 69% пациентов. Более чем у половины пациентов (55,6%) отмечалась нормальная масса тела. У 67 больных (19,6%) было варикозное расширение вен пищевода (ВРВП). Количество таких больных не зависело от этиологии (табл. 1).

Наиболее возрастные пациенты наблюдались в группе НАЖБ: 65,7 лет. Вне зависимости от этиологии наибольший удельный вес был у пациентов в стадии С по Барселонской системе стадирования (BCLC), наименьший – в стадии А. Группы не были сбалансированы по этиологии: в группе НАЖБ была самая большая доля BCLC D (31,9%), а в группе алкогольной этиологии – BCLC C (58,8%) (табл. 2).

Медиана ОВ у всех 342 больных ГЦР составила 16,7±1,8 месяцев. Получена очевидная разница в продолжительности жизни у пациентов в зависимости от стадии по Барселонской системе. Поэтому для оценки влияния основного этиологического фактора на ОВ был проведен анализ для каждой стадии отдельно. Статистически значимая разница получена только для стадии D по BCLC между вирусной и алкогольной этиологией. Медиана ОВ составила 9,4 и 2,9 месяца соответственно. Вклад ВРВП в сокращение продол-

Таблица 1.

Характеристика групп больных ГЦР

Характеристика	Абсолютное число пациентов (n=342)	%
Этиология		
– вирусный гепатит	177	51,8
– алкоголь	34	9,9
– НАЖБ	91	26,6
– другое	40	11,7
мужчины	225	65,8
женщины	117	34,2
Стадия по BCLC		
А	49	14,3
В	68	19,9
С	154	45,0
Д	71	20,8
ECOG		
0–1	252	73,7
2	73	21,4
3	17	5,0
ВРВП	67	19,6
АФП <100 нг/мл	236	69,0
АФП ≥100 нг/мл	106	31,0
Нормальная масса тела	190	55,6
Избыточная масса тела	99	29,0
Ожирение	53	15,5
Цирроз печени	237	69,3
– класс А	146	42,7
– класс В	78	22,8
– класс С	13	3,8

Таблица 2.

**Характеристика групп пациентов в зависимости от основного этиологического фактора ГЦР**

Характеристика	1 – вирусный гепатит	2 – алкоголь	3 – НАЖБ	Достоверность отличий, р
Возраст	61,7±9,93	62,2±11,7	65,7±10,0	$P_{13} = 0,024$
мужчины	121 (68,4%)	22 (64,7%)	61 (67,0%)	$P > 0,05$
женщины	56 (31,6%)	12 (35,3%)	30 (33,0%)	$P > 0,05$
BCLC A	32 (18,1%)	3 (8,82%)	9 (9,89%)	$P_{12} = 0,050$
BCLC B	39 (22,0%)	5 (14,7%)	15 (16,5%)	$P > 0,05$
BCLC C	71 (40,1%)	20 (58,8%)	38 (41,8%)	$P_{12} = 0,044$
BCLC D	35 (19,8%)	6 (17,6%)	29 (31,9%)	$P_{13} = 0,028$
ВРВП	42 (23,7%)	7 (20,6%)	18 (19,8%)	$P > 0,05$

Таблица 3.

**Медианы ОВ у пациентов с ГЦР в зависимости от основного этиологического фактора, месяцы**

	1 – вирусный гепатит	2 – алкоголь	3 – НАЖБ	Достоверность отличий, р
Все пациенты	21,2±3,10	7,97±1,63	14,1±3,45	$P_{13} = 0,012$
BCLC A	57,6±18,5	N/A	78,5±0,0	$P > 0,05$ для всех подгрупп
BCLC B	31,7±8,59	27,9±N/A	56,8±11,9	$P > 0,05$ для всех подгрупп
BCLC C	11,6±2,43	6,47±4,21	9,67±4,02	$P > 0,05$ для всех подгрупп
BCLC D	9,40±1,73	2,87±1,67	3,67±1,05	$P_{12} = 0,004$
Наличие ВРВП	N/A	4,47±0,29	16,6±8,12	$P_{12} = 0,009$ $P_{13} = 0,012$

жительности жизни оказался максимальным в группе алкогольной этиологии. Медиана ОВ при этом была всего 4,47 месяцев (табл. 3).

Вторым этапом исследования стал анализ влияния на продолжительность жизни больных ГЦР таких факторов, как класс цирроза печени, общее состояние, уровень АФП, наличие избыточной массы тела.

У пациентов с циррозом печени ОВ очевидно зависела от класса по Чайлд-Пью: при классе А – 23,2 месяца, В – 4,8 месяца, С – 1,9 месяцев. Худшим прогнозом обладали пациенты с ECOG  $\geq 2$  (ECOG 2 – 3,0 мес., ECOG 3 – 0,8 мес.), АФП  $\geq 100$  нг/мл (мОВ 6,7 мес.). Индекс массы тела не оказывал влияние на общую выживаемость (табл. 4).

Таблица 4.

**Медианы ОВ у больных ГЦР в зависимости от исходных характеристик, месяцы**

Характеристика	мОВ ± ст. отклонение, мес.	Достоверность отличий, р
ЦП класс А	23,2 ± 1,8	<0,001
ЦП класс В	4,8 ± 0,5	
ЦП класс С	1,9 ± 0,2	
ECOG 0-1	21,0 ± 1,9	<0,001
ECOG 2	3,0 ± 0,1	
ECOG 3	0,8 ± 0,1	
АФП <100 нг/мл	26,4 ± 3,2	<0,001
АФП $\geq 100$ нг/мл	6,7 ± 1,8	
Нормальная масса тела	15,9 ± 1,9	>0,1
Избыточная масса тела	14,5 ± 2,0	
Ожирение	24,7 ± 9,1	

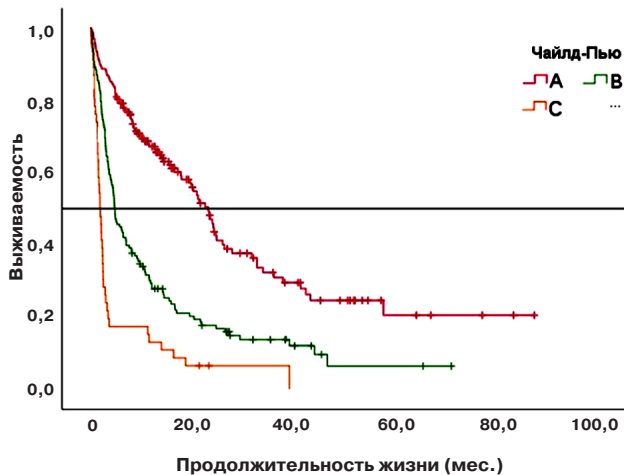


Рис. 1. Отдаленная выживаемость в зависимости от класса цирроза печени по Чайлд-Пью

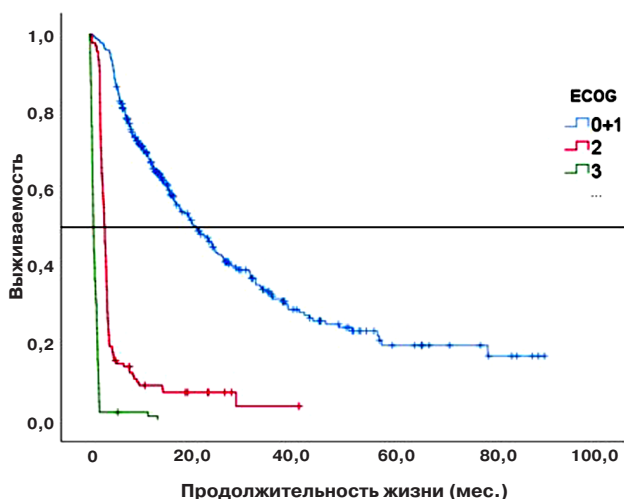


Рис. 2. Отдаленная выживаемость в зависимости от шкалы ECOG

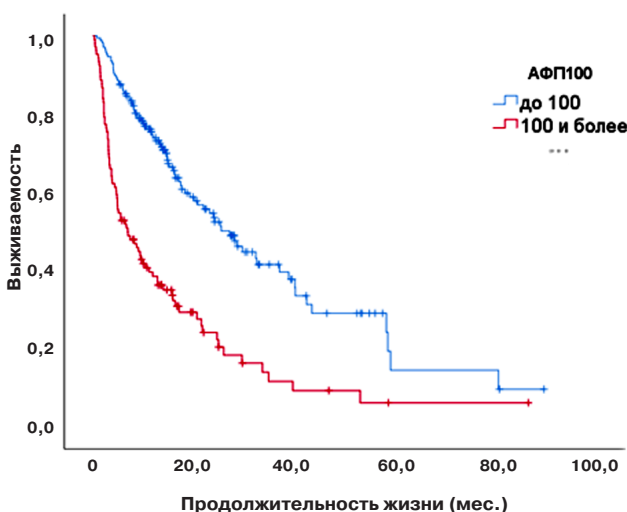


Рис. 3. Отдаленная выживаемость в зависимости от уровня АФП

### Обсуждение

О преобладании вирусной этиологии в развитии ГЦР говорит ряд исследований, в том числе и отечественных. В исследовании д.м.н. М.В. Маевской с соавторами вирусные поражения печени были ведущей причиной развития ГЦР в 79% (n=68), алкогольная болезнь печени – в 4% (n=3), НАЖБП – в 1% (n=1), аутоиммунный гепатит – в 1% (n=1). В 10% (n=9) наблюдалось сочетанное поражение печени, в 5% (n=4) о предшествующем заболевании печени известно не было [21].

По данным исследования академика Н.Д. Юшук, у 100% больных ГЦР обнаружено инфицирование вирусами гепатитов В, С, D [22].

Также большую проблему представляет НАЖБ. В эпидемиологическом исследовании D.Q. Huang et al. был сделан вывод: заболеваемость неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), по прогнозам, увеличится до 56% в ближайшие 10 лет, что связано с растущей эпидемией ожирения [23].

Профессор М.В. Маевская указывает на увеличение заболеваемости НАЖБ в 2 раза [21].

Вопрос влияния этиологии на отдаленные результаты лечения изучался в исследовании F. de L.M. Lopes, однако речь в нем шла только об операбельном ГЦР. Пятилетняя безрецидивная выживаемость после резекции печени составила: при HBV – 22,9%, при HCV – 27,9%, при смешанной этиологии – 33,6%, при НАЖБ – 53,3%. При выделении групп вирусной и невирусной этиологии пятилетняя общая выживаемость составила 44,3% и 56,3% соответственно [24].

В исследовании T.W. Jun у пациентов с вирусной этиологией ГЦР заболевание чаще развивалось на фоне цирроза (74,7% при HBV, 85,9% при HCV), выявлялось в более ранних стадиях и имело лучший прогноз. Пятилетняя ОВ при невирусном ГЦР составила 16,3%, у пациентов с HBV-НСС – 31,9% и HCV-НСС – 27,7% (p < 0,001) [25].

По данным исследования S.Y. Ahn et al., анализ общей выживаемости не показал каких-либо различий между пациентами с ГЦР, связанным с НАЖБ, употреблением алкоголя или вирусными гепатитами [26].

В исследовании J.N. Benhammou et al. показательно ОВ были значительно выше в случаях НАЖБП в сравнении с HBV-НСС (HR=0,35; 95%ДИ 0,15–0,80) и HCV-НСС (HR=0,37; 95%ДИ 0,17–0,77) [27].

По данным В.В. Бредера, объективное состояние по ECOG связано с плохой выживаемостью (p < 0,0001) [18].

О прогностической значимости АФП говорит ряд исследований – как отечественных, так и зарубежных. По данным В.В. Бредера, медиана ОВ для случаев с нормальным и повышенным уровнем АФП (>5 МЕ/мл) была 38,7 и 18,3 месяца соответственно (p < 0,001). В ретроспективном одноцентровом исследовании S.S. Lee et al. 5-летняя общая выживаемость была выше у пациентов с уровнем АФП < 20 нг/мл, чем у пациен-



тов с уровнем АФП  $\geq 20$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). ОВ у пациентов с уровнем АФП  $\geq 400$  нг/мл составила 8,3 месяца, в то время как при уровне менее 20 нг/мл – 23,5 мес. В исследовании D.S. Vai анализировалась база данных пациентов, зарегистрированных в Программе эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER). Помимо влияния на 1-, 3-, 5-летнюю ОВ такого фактора как АФП ( $p < 0,001$ ), авторы указывали на корреляцию ОВ с высоким уровнем АФП при менее дифференцированных опухолях с более продвинутой стадией TNM по сравнению с более крупными опухолями [18, 28, 29].

В литературе представлены разнонаправленные данные о влиянии ИМТ на выживаемость. В метаанализе Won Sohn, в который были включены 28 проспективных когортных исследований, показано, что высокое значение ИМТ увеличивает риск возникновения первичного рака печени (ОР=1,69; 95%ДИ 1,50-1,90) и смертности от него (ОР=1,61; 95%ДИ 1,14-2,27). Однако в японском исследовании Naoto Fujiwara et al. пришли к выводу, что не ИМТ, а саркопения ( $p=0,001$ ), внутримышечное отложение жира ( $p=0,020$ ) и висцеральное ожирение ( $p=0,005$ )

являются независимыми факторами риска для плохого прогноза. Это свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований по данному вопросу [30, 31].

## Выводы

Основным этиологическим фактором развития ГЦР остаются вирусные гепатиты, вторым по частоте является НАЖБ. В зависимости от этиологии, лучшие показатели ОВ наблюдаются у пациентов с вирусными гепатитами. При НАЖБ ГЦР чаще выявлялся на более поздних стадиях (VCLC D), что, вероятно, связано с отсутствием скрининга и настороженности в отношении развития ЗН печени. Лучшие показатели ОВ были в стадии VCLC A и B у пациентов с НАЖБ, а в стадии VCLC C и D – у пациентов с вирусной этиологией ГЦР. Однако отличия были статистически не достоверны. У большинства пациентов ГЦР развился на фоне цирроза печени; при этом класс ЦП оказывал влияние на ОВ. Прогностическую значимость также имеет общее состояние пациента по шкале ECOG, высокий уровень АФП. Индекс массы тела, напротив, не оказал влияния на общую выживаемость.

## Список литературы

1. *Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration 2015*. Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388 – P. 1459–1544.
2. *Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration; Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M., Alam N., Alemayohu M.A., Allen C., Al-Raddadi R., Alvis-Guzman N., Amoako Y., Artaman A., Ayele T.A., Barac A., Bensenor I., Berhane A., Bhutta Z., Castillo-Rivas J., Chitbeer A., Choi J.Y., Cowie B., Dandona L., Dandona R., Dey S., Dicker D., Phuc H., Ekwueme D.U., Zaki M.S., Fischer F., Fürst T., Hancock J., Hay S.I., Hotez P., Jee S.H., Kasaeian A., Khader Y., Khang Y.H., Kumar A., Kutz M., Larson H., Lopez A., Lunevicius R., Malekzadeh R., McAlinden C., Meier T., Mendoza W., Mokdad A., Moradi-Lakeh M., Nagel G., Nguyen Q., Nguyen G., Ogbo F., Patton G., Pereira D.M., Pourmalek F., Qorbani M., Radfar A., Rosbandel G., Salomon J.A., Sanabria J., Sartorius B., Satpathy M., Sawhney M., Sepanlou S., Shackelford K., Shore H., Sun J., Mengistu D.T., Topór-Mądry R., Tran B., Ukwaja K.N., Vlassov V., Vollset S.E., Vos T., Wakayo T., Weiderpass E., Werdecker A., Yonemoto N., Younis M., Yu C., Zaidi Z., Zbu L., Murray C.J.L., Naghavi M., Fitzmaurice C.* The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015 // *JAMA Oncol*. – 2017. – Vol. 3, No. 12 – P. 1683–1691.
3. *Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., Singal A.G., Pikarsky E., Roayaie S., Lencioni R., Koike K., Zucman-Rossi J., Finn R.S.* Hepatocellular carcinoma // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2021. – Vol. 7, No. 1. – Article number 6.
4. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.* Global Cancer Statistics 2018. Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2018. – Vol. 68, No. Suppl 6 – P. 394–424.
5. *McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B.* Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 73, Suppl. 1. – P. 4–13.
6. *Samant H., Amiri H. S., Zibari G. B.* Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management // *J Gastrointest Oncol*. – 2021. – Vol. 12., Suppl.2. – P. 361–373.
7. *Kew M.C.* Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma // *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. – 2013. – Vol. 22, No. 3. – P. 305–310.
8. *Chang M.H., You S.L., Chen C.J., Liu C.J., Lai M.W., Wu T.C., Wu S.F., Lee C.M., Yang S.S., Chu H.C., Wang T.E., Chen B.W., Chuang W.L., Soon M.S., Lin C.Y., Chiou S.T., Kuo H.S., Chen D.S.*; Taiwan Hepatoma Study Group. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 151, No. 3. – P. 472–480.
9. *Ioannou G.N., Beste L.A., Green P.K., Singal A.G., Tapper E.B., Waljee A.K., Sterling R.K., Feld J.J., Kaplan D.E., Taddei T.H., Berry K.* Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 157, No. 5. – P. 1264–1278.e4.

10. Kanwal F., Kramer J., Asch S.M., Chayanupatkul M., Cao Y., El-Serag H.B. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 153, No. 4. – P. 996–1005.e1.
11. Jain M.K., Rich N.E., Abn C., Turner B.J., Sanders J.M., Adamson B., Quirk L., Perryman P., Santini N.O., Singal A.G. Evaluation of a Multifaceted Intervention to Reduce Health Disparities in Hepatitis C Screening: A Pre-Post Analysis // *Hepatology*. – 2019. – Vol. 70, No. 1. – P. 40–50.
12. Roerecke M., Vafaei A., Hasan O.S.M., Chrystoja B.R., Cruz M., Lee R., Neuman M.G., Rehm J. Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Am J Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 114, No. 10. – P. 1574–1586.
13. Rehm J., Taylor B., Mobapatra S., Irving H., Baliunas D., Patra J., Roerecke M. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // *Drug Alcohol Rev*. – 2010. – Vol. 29, No. 4. – P. 437–45.
14. Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., Sorensen H.T., Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study // *Ann Intern Med*. – 2012. – Vol. 156, No. 12. – P. 841–847.
15. Lin C.W., Lin C.C., Mo L.R., Chang C.Y., Perng D.S., Hsu C.C., Lo G.H., Chen Y.S., Yen Y.C., Hu J.T., Yu M.L., Lee P.H., Lin J.T., Yang S.S. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis // *J Hepatol*. – 2013. – Vol. 58, No. 4. – P. 730–735.
16. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67, No. 1. – P. 123–133.
17. White D.L., Kanwal F., El-Serag H.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2012. – Vol. 10, No. 12. – P. 1342–1359.e2.
18. Бредер В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике Опыт Российского Онкологического Научного центра им. Н.Н. Блохина // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2016. – № 4. – С. 4–12.
19. Ding J., Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21, No. 1. – Article number 1157.
20. Sweed D., Sweed E., Moaz I., Mosbeh A., Fayed Y., Elbamed S.M.A., Sweed E., Macsbut M., Abdelsattar S., Kilany S., Saied S.A., Badr R., Abdallah M.S., Ehsan N. The clinicopathological and prognostic factors of hepatocellular carcinoma: a 10-year tertiary center experience in Egypt // *World J Surg Oncol*. – 2022. – Vol. 20, No. 1. – Article number 298.
21. Маевская М.В., Новрузбеков М.С., Боровков И.М., Трофимова Д.Г., Жаркова М.С., Луньков В.Д., Луцык К.Н., Олисов О.Д. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 58–67.
22. Ющук Н.Д., Слепцова С.С., Малов С.И., Семенов С.И., Билюкина И.Ф., Степаненко Л.А., Огарков О.Б., Савилов Е.Д., Малов И.В. Оценка внешних факторов риска развития гепатоцеллюлярного рака и маркеров генетической предрасположенности к его развитию в этнической группе якутов-мужчин // *Терапевтический архив*. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 56–61.
23. Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2021. – Vol. 18, No. 4. – P. 223–238.
24. Lopes F. de L. M., Coelho F.F., Kruger J.A., Fonseca G.M., Araujo R.L., Jeismann V.B., Herman P. INFLUENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA ETIOLOGY IN THE SURVIVAL AFTER RESECTION // *Arq Bras Cir Dig*. – 2016. – Vol. 29, No. 2. – P. 105–108.
25. Jun T.W., Yeh M.L., Yang J.D., Chen V.L., Nguyen P., Giama N.H., Huang C.F., Hsing A.W., Dai C.Y., Huang J.F., Chuang W.L., Roberts L.R., Yu M.L., Nguyen M.H. More advanced disease and worse survival in cryptogenic compared to viral hepatocellular carcinoma // *Liver Int*. – 2018. – Vol. 38, No. 5. – P. 895–902.
26. Abn S.Y., Kim S.B., Song I.H. Clinical Patterns and Outcome of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Can J Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – Vol. 2020, Article ID 4873875.
27. Benbammou J.N., Aby E.S., Shirvanian G., Manansala K., Hussain S.K., Tong M.J. Improved survival after treatments of patients with nonalcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10, No. 1. – Article number 9902.
28. Lee S.S., Shin H.S., Kim H.J., Lee S.J., Lee H.S., Hyun K.H., Kim Y.H., Kwon B.W., Han J.H., Choi H., Kim B.H., Lee J.H., Kang H.Y., Shin H.D., Song I.H. Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience // *Korean J Hepatol*. – 2012. – Vol. 18, No. 1. – P. 48–55.
29. Bai D.S., Zhang C., Chen P., Jin S.J., Jiang G.Q. The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, No. 1. – Article number: 12870.
30. Sohn W., Lee H.W., Lee S., Lim J.H., Lee M.W., Park C.H., Yoon S.K. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis // *Clin Mol Hepatol*. – 2021. – Vol. 27, No. 1. – P. 157–174.
31. Fujiwara N., Nakagawa H., Kudo Y., Tateishi R., Taguri M., Watadani T., Nakagomi R., Kondo M., Nakatsuka T., Minami T., Sato M., Uchino K., Enooku K., Kondo Y., Asaoka Y., Tanaka Y., Ohtomo K., Shiina S., Koike K. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma // *J Hepatol*. – 2015. – Vol. 63, No. 1. – P. 131–140.

## References

1. *GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators*. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Jan 7; 389(10064): e1]. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1459-1544. Doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
2. *Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration; Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M., Alam N., Alemayohu M.A., Allen C., Al-Raddadi R., Alvis-Guzman N., Amoako Y., Artaman A., Ayele T.A., Barac A., Bensenor I., Berhane A., Bhutta Z., Castillo-Rivas J., Chitheer A., Choi J.Y., Cowie B., Dandona L., Dandona R., Dey S., Dicker D., Phuc H., Ekwueme D.U., Zaki M.S., Fischer F., Fürst T., Hancock J., Hay S.I., Hotez P., Jee S.H., Kasaeian A., Khader Y., Khang Y.H., Kumar A., Kutz M., Larson H., Lopez A., Lunevicius R., Malekzadeh R., McAlinden C., Meier T., Mendoza W., Mokdad A., Moradi-Lakeh M., Nagel G., Nguyen Q., Nguyen G., Ogbo F., Patton G., Pereira D.M., Pourmalek F., Qorbani M., Radfar A., Rosbandel G., Salomon J.A., Sanabria J., Sartorius B., Satpathy M., Sawhney M., Sepanlou S., Shackelford K., Shore H., Sun J., Mengistu D.T., Topór-Mądry R., Tran B., Ukwaja K.N., Vlassov V., Vollset S.E., Vos T., Wakayo T., Weiderpass E., Werdecker A., Yonemoto N., Younis M., Yu C., Zaidi Z., Zhu L., Murray C.J.L., Naghavi M., Fitzmaurice C.* The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1; 3(12): 1683-1691. Doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3055. PMID: 28983565; PMCID: PMC5824275.
3. *Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., Singal A.G., Pikarsky E., Roayaie S., Lencioni R., Koike K., Zucman-Rossi J., Finn R.S.* Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1): 6. Published 2021 Jan 21. Doi: 10.1038/s41572-020-00240-3.
4. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul; 70(4): 313]. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394-424. Doi: 10.3322/caac.21492.
5. *McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B.* Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021; 73 Suppl 1 (Suppl 1): 4-13. Doi: 10.1002/hep.31288.
6. *Samant H., Amiri H. S., Zibari G. B.* Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *J Gastrointest Oncol*. 2021; 12(Suppl 2): S361-S373. Doi:10.21037/jgo.2020.02.08.
7. *Kew M.C.* Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013; 22(3): 305-310.
8. *Chang M.H., You S.L., Chen C.J., Liu C.J., Lai M.W., Wu T.C., Wu S.F., Lee C.M., Yang S.S., Chu H.C., Wang T.E., Chen B.W., Chuang W.L., Soon M.S., Lin C.Y., Chiou S.T., Kuo H.S., Chen D.S. Taiwan Hepatoma Study Group.* Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology*. 2016; 151(3): 472-480. e1. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.05.048.
9. *Ioannou G.N., Beste L.A., Green P.K., Singal A.G., Tapper E.B., Waljee A.K., Sterling R.K., Feld J.J., Kaplan D.E., Taddei T.H., Berry K.* Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology*. 2019; 157(5): 1264-1278.e4. Doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.033.
10. *Kanwal F., Kramer J., Asch S.M., Chayanupatkul M., Cao Y., El-Serag H.B.* Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017; 153(4): 996-1005.e1. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.012.
11. *Jain M.K., Rich N.E., Abn C., Turner B.J., Sanders J.M., Adamson B., Quirk L., Perryman P., Santini N.O., Singal A.G.* Evaluation of a Multifaceted Intervention to Reduce Health Disparities in Hepatitis C Screening: A Pre-Post Analysis. *Hepatology*. 2019; 70(1): 40-50. Doi: 10.1002/hep.30638.
12. *Roerecke M., Vafaei A., Hasan O.S.M., Chrysoja B.R., Cruz M., Lee R., Neuman M.G., Rehm J.* Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Oct; 114(10): 1574-1586. Doi: 10.14309/ajg.0000000000000340. PMID: 31464740; PMCID: PMC6776700.
13. *Rehm J., Taylor B., Mohapatra S., Irving H., Baliunas D., Patra J., Roerecke M.* Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010 Jul; 29(4): 437-45. Doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x. PMID: 20636661.
14. *Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., Sørensen H.T., Vilstrup H.* Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 19; 156(12): 841-7, W295. Doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00004. PMID: 22711076.
15. *Lin C.W., Lin C.C., Mo L.R., Chang C.Y., Perng D.S., Hsu C.C., Lo G.H., Chen Y.S., Yen Y.C., Hu J.T., Yu M.L., Lee P.H., Lin J.T., Yang S.S.* Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 Apr; 58(4): 730-5. Doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.045. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23220252.
16. *Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J.* Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan; 67(1): 123-133. Doi: 10.1002/hep.29466. Epub 2017 Dec 1. PMID: 28802062; PMCID: PMC5767767.
17. *White D.L., Kanwal F., El-Serag H.B.* Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 December; 10(12): 1342-1359. e2. Doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.001.
18. [Bredер V.V. RISK FACTORS FOR HEPATOCELLULAR CANCER IN ONCOLOGY PRACTICE The experience of N.N. Blokhin Russian Cancer Research center. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016; (4): 4-12 (In Russ)]



19. Ding J., Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer*. 2021 Oct 29;21(1):1157. Doi: 10.1186/s12885-021-08904-3. PMID: 34715816; PMCID: PMC8555190.
20. Sweed D., Sweed E., Moaz I., Mosbeh A., Fayed Y., Elbamed S.M.A., Sweed E., Macsbut M., Abdelsattar S., Kilany S., Saied S.A., Badr R., Abdallah M.S., Ehsan N. The clinicopathological and prognostic factors of hepatocellular carcinoma: a 10-year tertiary center experience in Egypt. *World J Surg Oncol*. 2022 Sep 19; 20(1): 298. Doi: 10.1186/s12957-022-02764-2. PMID: 36117166; PMCID: PMC9484175.
21. [Mayevskaya M.V., Novruzbekov M.S., Borovkov I.M., Trofimova D.G., Zbarkova M.S., Lunkov V.D., Lutsyk K.N., Olisov O.D. Structure of Patients with Hepatocellular Cancer (Data Analysis from Two Specialised Centres). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30(2): 58-67. (In Russ)] Doi:10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67.
22. [Yushchuk N.D., Sleptsova S.S., Malov S.I., Bilukina I.F., Semenov S.I., Stepanenko L.A., Ogarkov O.B., Savilov E.D., Malov I.V. Assessment of external risk factors of hepatocellular cancer development and markers of genetic predisposition to its development in the ethnic group of yakut-men. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020; 92 (1), 56-61. (In Russ.)] Doi: 10.26442/00403660.2020.01.000505.
23. Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr; 18(4): 223-238. Doi: 10.1038/s41575-020-00381-6. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33349658; PMCID: PMC8016738.
24. Lopes F. de L.M., Coelho F.F., Kruger J.A., Fonseca G.M., Araujo R.L., Jeismann V.B., Herman P. INFLUENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA ETIOLOGY IN THE SURVIVAL AFTER RESECTION. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Apr-Jun; 29(2): 105-8. Doi: 10.1590/0102-6720201600020010. PMID: 27438037; PMCID: PMC4944746.
25. Jun T.W., Yeh M.L., Yang J.D., Chen V.L., Nguyen P., Giama N.H., Huang C.F., Hsing A.W., Dai C.Y., Huang J.F., Chuang W.L., Roberts L.R., Yu M.L., Nguyen M.H. More advanced disease and worse survival in cryptogenic compared to viral hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2018 May; 38(5): 895-902. Doi: 10.1111/liv.13613. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29045023.
26. Abn S.Y., Kim S.B., Song I.H. Clinical Patterns and Outcome of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun 3; 2020: 4873875. Doi: 10.1155/2020/4873875. PMID: 32566546; PMCID: PMC7292979.
27. Benbammou J.N., Aby E.S., Shirvanian G., Manansala K., Hussain S.K., Tong M.J. Improved survival after treatments of patients with nonalcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2020 Jun 18; 10(1): 9902. Doi: 10.1038/s41598-020-66507-7. PMID: 32555268; PMCID: PMC7303220.
28. Lee S.S., Shin H.S., Kim H.J., Lee S.J., Lee H.S., Hyun K.H., Kim Y.H., Kwon B.W., Han J.H., Choi H., Kim B.H., Lee J.H., Kang H.Y., Shin H.D., Song I.H. Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Korean J Hepatol*. 2012 Mar; 18(1): 48-55. Doi: 10.3350/kjhep.2012.18.1.48. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22511903; PMCID: PMC3326996.
29. Bai D.S., Zhang C., Chen P., Jin S.J., Jiang G.Q. The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2017 Oct 9; 7(1): 12870. Doi: 10.1038/s41598-017-12834-1. PMID: 28993684; PMCID: PMC5634482.
30. Sobn W., Lee H.W., Lee S., Lim J.H., Lee M.W., Park C.H., Yoon S.K. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2021; 27(1): 157-174. Doi: 10.3350/cmh.2020.0176.
31. Fujiwara N., Nakagawa H., Kudo Y., Tateishi R., Taguri M., Watadani T., Nakagomi R., Kondo M., Nakatsuka T., Minami T., Sato M, Uchino K., Enooku K., Kondo Y., Asaoka Y., Tanaka Y., Obtomo K., Shiina S., Koike K. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015; 63(1): 131-140. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.031.

<sup>1</sup> Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр  
онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России  
(Москва, Россия)

<sup>2</sup> Акционерное общество  
группы компаний «МЕДСИ»  
(Москва, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр  
кардиологии им. акад.  
Е.И. Чазова» Минздрава  
России (Москва, Россия)

<sup>4</sup> Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр  
сердечно-сосудистой  
хирургии им. А.Н. Бакулева»  
Минздрава России  
(Москва, Россия)

<sup>5</sup> Федеральное  
государственное  
бюджетное научное  
учреждение «Российский  
научный центр хирургии им.  
Академика  
Б.В. Петровского»  
(Москва, Россия)

<sup>6</sup> Факультет  
дополнительного  
профессионального  
образования Федерального  
государственного  
автономного  
образовательного  
учреждения высшего  
образования «Российского  
национального  
исследовательского  
медицинского университета  
им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России  
(Москва, Россия)

## РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИБС

С.С. Герасимов<sup>1</sup>, М.В. Серебрянская<sup>1</sup>, М.И. Давыдов<sup>2</sup>,  
Р.С. Акчуринов<sup>3</sup>, Ю.И. Бузиашвили<sup>4</sup>, Е.П. Голубев<sup>4</sup>, Э.Р. Чарчян<sup>5</sup>,  
Д.В. Пузенко<sup>6</sup>, П.В. Кононец<sup>1</sup>

### SURGICAL RESULTS OF LUNG CANCER TREATMENT IN PATIENTS WITH CONCOMITANT CORONARY ARTERY DISEASE

**С.С. Герасимов<sup>1</sup>**

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического  
отделения хирургических методов лечения №11 (торакальной онкологии)  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23.  
ORCID: 0000-0002-0833-6452.

**М.В. Серебрянская<sup>1</sup>**

Аспирант, научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов  
лечения № 11 (торакальной онкологии)  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23.  
ORCID: 0000-0003-4791-5665.

**М.И. Давыдов<sup>2</sup>**

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,  
главный онколог АО группы компаний «МЕДСИ».  
123242, Москва, ул. Красная Пресня, д. 16.

**Р.С. Акчуринов<sup>3</sup>**

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель генерального  
директора по хирургии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России,  
руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии  
«НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова».  
121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15а.  
ORCID: 0000-0002-6726-4612.

**Ю.И. Бузиашвили<sup>4</sup>**

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по  
научной работе Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского  
ФГБУ, руководитель клинко-диагностического отделения  
«НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.  
121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.  
ORCID: 0000-0001-7016-7541.

**Е.П. Голубев<sup>4</sup>**

Кандидат медицинских наук, старший научный  
сотрудник клинко-диагностического отделения  
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.  
121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135.  
ORCID: 0000-0001-5354-937X.

**Э.Р. Чарчян<sup>5</sup>**

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,  
заведующий отделением реконструктивно-восстановительной  
сердечно-сосудистой хирургии ФГБНУ «РНИЦ им. Б.В. Петровского».  
119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.  
ORCID: 0000-0003-3164-2877.

**Д.В. Пузенко<sup>6</sup>**

Кандидат медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии  
ФДПО «ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.  
117321, Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
ORCID: 0000-0002-2607-3895.

**П.В. Кононец<sup>1</sup>**

Доктор медицинских наук, директор НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова, заведующий онкологическим отделением  
хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии)  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.  
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23.  
ORCID: 0000-0003-4744-6141.

**S.S. Gerasimov<sup>1</sup>**

Doctor of Medical Sciences, Senior Research Fellow of the Surgical Department №11 (Thoracic Oncology) at the FSBI «N.N. Blokhin  
National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia,  
115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.  
ORCID: 0000-0002-0833-6452.

**M.V. Serebryanskaya<sup>1</sup>**

Postgraduate student, Research fellow of the Surgical Department №11 (Thoracic Oncology) at the FSBI «N.N. Blokhin National  
Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia.  
115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.  
ORCID: 0000-0003-4791-5665.

**M.I. Davydov<sup>2</sup>**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences,  
Chief Oncologist at the Joint-Stock Company of the MEDSI Group of Companies.  
123242, Moscow, Krasnaya Presnya street, 16.

**R.S. Akchurin<sup>3</sup>**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, deputy of general Director of Surgery  
at the FSBI «NMRC of cardiology named after academician E.I. Chazov» of the Ministry Health of Russia Head of the Department of  
Cardiovascular Surgery at the «A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology».  
121552, Moscow, Akademika Chazova str., 15a.  
ORCID: 0000-0002-6726-4612.

**Y.I. Buziashev<sup>4</sup>**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of Scientific Work,  
Head of the clinical and diagnostic department at the V. I. Burakovskiy Institute of Cardiac Surgery  
of the FSBI «A.N. Bakulev NMRCVS» of the Ministry of Health of Russia.  
121552, Moscow, Rublevskoe shosse 135.  
ORCID: 0000-0001-7016-7541.

**E.P. Golubev<sup>4</sup>**

Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow of the Clinical and Diagnostic Department of the  
FSBI «A.N. Bakulev NMRCVS» of the Ministry of Health of Russia,  
121552, Moscow, Rublevskoe shosse 135.  
ORCID: 0000-0001-5354-937X.

**E.R. Charchyan<sup>5</sup>**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of  
Reconstructive Cardiovascular Surgery at the FSBI «RSSC named after B.V. Petrowsky»,  
119991, Moscow, Abrikosovsky pereulok, 2.  
ORCID: 0000-0003-3164-2877.

**D.V. Puzenko<sup>6</sup>**

Candidate of Medical Sciences, Professor of Cardiovascular Surgery Department at the Faculty of Postgraduate Education  
«N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia.  
117321, Moscow, Ostrovityanova str., 1.  
ORCID: 0000-0002-2607-3895.

**P.V. Kononets<sup>1</sup>**

Doctor of Medical Sciences, Director of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Oncology,  
Head of the Surgical Department №11 (Thoracic Oncology) at the FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center  
of Oncology» of the Ministry of Health of Russia.  
115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.  
ORCID: 0000-0003-4744-6141.



**Актуальность:** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одну из лидирующих позиций среди сопутствующих заболеваний у больных раком легкого. Однако на сегодняшний день нет единых клинических рекомендаций по лечению онкологических больных с сопутствующей ИБС, требующей реваскуляризации миокарда; по-прежнему остается предметом дискуссий выбор хирургической тактики; окончательно не изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения этой группы пациентов.

**Цель исследования:** изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных раком легкого с сопутствующей ИБС, требующей реваскуляризации миокарда.

**Материалы и методы:** в исследование включено 65 больных раком легкого с сопутствующей ИБС, оперированных с 2001 по 2022 гг. включительно. Из них было 62 (95%) мужчины и 3 женщины, средний возраст составил 64,7 года (от 51 до 80 лет). Распространенность опухолевого процесса соответствовала I стадии у 25 (38,5%), II – у 17 (26,5%) и III – у 23 (35%) больных. Морфологический вариант рака легкого чаще был представлен аденокарциномой и плоскоклеточным раком – 33 (50,7%) и 27 (41,6%) соответственно, у 4-х больных (6,2%) выявлены нейроэндокринные опухоли и у одного пациента недифференцированный рак легкого. Сопутствующая ИБС у большинства пациентов характеризовалась как безболевая ишемия миокарда (ББИМ) – 33,8%, стенокардия малых нагрузок – 35,4% либо нестабильная стенокардия – 12,3% наблюдений. По результатам проведенной коронарографии у 37% (24/65) пациентов отмечено тяжелое поражение коронарного русла по шкале «SYNTAX Score» (SS>33 баллов). Реваскуляризация миокарда путем коронарного шунтирования (КШ) выполнена в 31 наблюдении (47,7%), коронароангиопластика (КАП) – у 34 больных (52,3%). По поводу рака легкого выполнены лоб-/билобэктомии у 78,5% пациентов (51/65), пневмонэктомии – у 21,5% (14/65) больных. Симультанные операции выполнены у 7,7% (5/65) больных. При поэтапной тактике средний интервал между операциями составил 78,2 дня.

**Результаты:** частота развития послеоперационных осложнений составила 33,8% (22/65), летальность – 3,1% (2/65); при поэтапной тактике эти показатели составили 31,7% (19/60) и 3,3% (2/60); после симульных операций – 60% (3/5) и 0% соответственно. При выполнении операций по поводу рака легкого после предварительной реваскуляризации миокарда, частота развития послеоперационного инфаркта миокарда составила 3,3% (2/63), с летальным исходом в 1,6% (1/63). В отдаленные сроки общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость радикально оперированных больных составила: при I стадии 95,7%, 86,3%, 64,7%, при II – 82,6%, 62,4%, 49,9% и при III – 66,0%, 55,8% и 34,3% соответственно (p=0,042).

**Выводы:** выполнение профилактической реваскуляризации миокарда больным раком легкого с тяжелыми формами сопутствующей ИБС позволяет расширить группу радикально оперированных пациентов, достичь удовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов лечения.

**Ключевые слова:** рак легкого, ишемическая болезнь сердца, лоб-/билобэктомия, пневмонэктомия, коронарное шунтирование, коронароангиопластика.

**Background:** Ischemic heart disease (IHD) occupies one of the leading positions among concomitant diseases in patients with lung cancer. However, to date, there are no uniform clinical recommendations for the treatment of cancer patients with concomitant coronary artery disease, requiring myocardial revascularization; the choice of surgical tactics remains a matter of debate; the immediate and long-term results of treatment of this group of patients have not been conclusively studied.

**Objective:** to study the short-term and long-term results of surgical treatment of patients with lung cancer with concomitant coronary artery disease, requiring myocardial revascularization.

**Materials and methods:** the study included 65 patients with lung cancer with concomitant coronary artery disease, operated on from 2001 to 2022 inclusive. Of these, 62 (95%) were men and 3 women, the average age was 64,7 years (51 to 80 years). The prevalence of the tumor process corresponded to stage I in 25 (38,5%), II – in 17 (26,5%) and III – in 23 (35%) patients. The morphological variant of lung cancer was more often represented by adenocarcinoma and squamous cell carcinoma – 33 (50,7%) and 27 (41,6%), respectively, in 4 patients (6,2%) NETs (Neuroendocrine tumors) and in one patient undifferentiated lung cancer were detected. Concomitant coronary artery disease in most patients was characterized as painless myocardial ischemia – 33,8%, angina pectoris of small loads – 35,4% or unstable angina – 12,3% of observations. According to the results of coronary angiography, 37% (24/65) of patients had severe coronary lesions on the SYNTAX Score scale (SS>33 points). Myocardial revascularization by coronary artery bypass grafting was performed in 31 observations (47,7%), coronary angioplasty – in 34 patients (52,3%). For lung cancer, lobectomy /bilobectomy was performed in 78,5% of patients (51/65), pneumonectomy in 21,5% (14/65) of patients. Simultaneous operations were performed in 7,7% (5/65) of patients. With a phased tactic, the average interval between operations was 78,2 days.

**Results:** the incidence of postoperative complications was 33,8% (22/65), mortality – 3,1% (2/65); with phased tactics, these figures were 31,7% (19/60) and 3,3% (2/60); after simultaneous operations – 60% (3/5) and 0%, respectively. When performing operations for lung cancer after preliminary myocardial revascularization, the incidence of postoperative myocardial infarction was 3,3% (2/63), with a fatal outcome of 1,6% (1/63). In the long term, the total 1-, 3- and 5-year survival rate of radically operated patients was: at stage I – 95,7%, 86,3%, 64,7%, with II – 82,6%, 62,4%, 49,9% and at III – 66,0%, 55,8% and 34,3%, respectively (p = 0,042).

**Conclusions:** the implementation of prophylactic myocardial revascularization in patients with lung cancer with severe forms of concomitant coronary artery disease allows to expand the group of radically operated patients, to achieve satisfactory immediate and long-term treatment results.

**Key words:** lung cancer, coronary artery disease, lobectomy, bilobectomy, pneumonectomy, coronary artery bypass surgery, coronary angioplasty.

## Введение

Увеличение продолжительности жизни населения привело к значительному повышению удельного веса больных пожилого и старческого возраста, в том числе страдающих раком легкого и ИБС. Согласно суммарным данным литературы, частота выявления сопутствующей ИБС различной степени тяжести у больных раком легкого может достигать 43% [1–4].

Еще до недавнего времени радикальное хирургическое лечение больных раком легкого с сопутствующей ИБС, требующей реваскуляризации миокарда, считалось невозможным. Современные достижения фармакологии, развитие реанимационно-анестезиологического пособия и сердечно-сосудистых хирургических технологий позволили пересмотреть лечебную тактику у этой группы пациентов. Однако выбор оптимальной хирургической тактики по-прежнему остается предметом дискуссий [5–7].

Так, ряд исследований подтверждает целесообразность выполнения профилактической реваскуляризации миокарда ввиду снижения числа тяжелых сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде при выполнении внесердечных хирургических вмешательств. Одним из первых было проведено исследование CASS (Coronary Artery Surgery Study, n=1961), в рамках которого у части пациентов с сопутствующей ИБС проводилось только медикаментозное лечение, а остальным была выполнена реваскуляризация миокарда путем коронарного шунтирования. Среди тех, кому выполнялась реваскуляризация миокарда первым этапом, отмечалась меньшая летальность при выполнении последующих внесердечных операций (1,7% против 3,3%,  $p=0,03$ ) и частота развития периоперационного инфаркта миокарда (ИМ) (0,8% против 2,7%,  $p=0,002$ ) по сравнению с пациентами, которым проводилось только консервативное лечение ИБС. Однако интервал между операциями составлял от 2-х до 6-ти лет, что является неприемлемым для онкологических больных. Похожие результаты были представлены и в более позднем исследовании BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) [8, 9].

Согласно данным М. Livhits с соавторами, в группе пациентов, которым была произведена реваскуляризация миокарда по поводу острого коронарного синдрома, либо перенесенного ИМ, при выполнении последующих внесердечных операций было отмечено снижение риска развития периоперационного ИМ почти на 50% по сравнению с теми, кому реваскуляризация миокарда не выполнялась: 5,1% против 10,0% ( $p<0,001$ ), а также 30-дневной летальности и годовой послеоперационной смертности: 5,2% против 11,3% ( $p<0,001$ ) и 18,3% против 35,8% ( $p<0,001$ ) соответственно. При этом отмечено, что развитие периоперационного ИМ встречалось чаще у больных, которым стенти-

рование коронарных артерий было выполнено менее чем за месяц до внесердечной операции, по сравнению с группой больных после КШ. Схожие данные были представлены и другими авторами [10, 11].

К исследованиям, в которых целесообразность выполнения профилактической реваскуляризации ставится под сомнение, относится мета-анализ, проведенный Y. Wong, где не было отмечено значительной разницы в частоте и тяжести развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений между пациентами, которым проводилась профилактическая реваскуляризация миокарда первым этапом и теми, кто получал только медикаментозное лечение по поводу тяжелых форм ИБС. А согласно крупному мета-анализу, проведенному D. Raghunathan с соавторами в 2020 г., реваскуляризация миокарда у пациентов со стабильными формами ИБС не снижает частоты возникновения периоперационного ИМ после операций по поводу других заболеваний по сравнению с теми, кто получает только консервативную терапию. Однако когорты онкологических больных, в том числе пациентов, страдающих раком легкого, в этих исследованиях минимальны или отсутствуют совсем [12–15].

Остается открытым и выбор хирургической тактики у этой группы больных. Так, при традиционном последовательном хирургическом лечении ИБС и рака легкого существует риск прогрессирования опухолевого процесса между этапами. В связи с этим некоторые клиники предпочитают выполнять симультанные операции. Однако ряд авторов указывает на их высокую травматичность при использовании искусственного кровообращения и различных хирургических доступов. В последние годы при выполнении симультанных операций у больных раком легкого отдается предпочтение КШ без искусственного кровообращения по методике «off pump». Однако представленный в литературе опыт таких операций не позволяет сделать окончательных выводов о преимуществах данного подхода [16–29].

Таким образом, вопросы, остающиеся на сегодняшний день дискуссионными – предоперационного обследования, показаний к выполнению профилактической реваскуляризации миокарда, выбора лечебной тактики и до конца не изученные результаты лечения больных раком легкого с тяжелыми формами сопутствующей ИБС, – и будут рассмотрены в данной публикации, основанной на опыте, накопленном ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России совместно с ведущими клиниками сердечно-сосудистой хирургии Российской Федерации.

## Материалы и методы

В исследование включено 65 больных раком легкого с сопутствующей ИБС, оперированные с 2001 по 2022 г. включительно. Из них 62 (95%) мужчины и 3 женщины, средний возраст пациентов составил

64,7 года (от 51 до 80 лет). Распределение больных по возрастным категориям согласно критериям ВОЗ от 2021 г. представлено в таблице 1.

Таблица 1.

**Распределение больных раком легкого с сопутствующей ИБС по возрасту.**

Возраст	Число больных (%)
Средний от 45 до 59 лет	15 (23,08%)
Пожилой от 60 до 74 лет	46 (70,77%)
Старческий от 75 до 90 лет	4 (6,15%)

Клинико-анатомическая форма рака легкого чаще была представлена периферическим раком – у 45 (69,3%), реже центральным – у 20 (30,7%) больных. Морфологический вариант рака легкого (согласно классификации ВОЗ от 2021 г.) у большинства пациентов соответствовал аденокарциноме, либо плоскоклеточному раку – у 33 (50,7%) и 27 (41,6%) соответственно. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) выявлены у 4-х больных (6,2%) (мелкоклеточный рак у 2-х, крупноклеточный рак и нейроэндокринная опухоль G3 – по одному наблюдению), недифференцированный рак легкого у одного пациента (см. график 1) [30, 31].

У большинства пациентов распространенность опухолевого процесса соответствовала I–II стадиям (64,6%, 42/65) рака легкого (согласно TNM классификации 8-го издания) (Таблица 2).



График 1. Гистологические типы рака легкого

Характеристика сопутствующей ИБС у больных раком легкого представлена в таблице 3.

В 4-х наблюдениях ИБС сочеталась с пороком аортального клапана, аневризмой брюшной аорты, гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии (стеноз 75%) или критическим стенозом правой общей подвздошной артерии (стеноз 95%).

У всех больных, по данным коронароангиографии, было выявлено гемодинамически значимое поражение коронарного русла (стенозы более 75%):

Таблица 2.

**Распределение больных раком легкого по стадиям\***

Стадия		Число больных	
I	Ia	12 (18,5%)	25 (38,5%)
	Ib	13 (20%)	
II	IIa	3 (4,6%)	17 (26,1%)
	IIb	14 (21,5%)	
III	IIIa	19 (29%)	23 (35,4%)
	IIIb	4 (6%)	
		65 (100%)	

\*стадия рака легкого установлена на основании морфологического исследования удаленного послеоперационного материала.

Таблица 3.

**Характеристика ИБС у больных раком легкого**

ИБС	Число больных (%)
Безболевая ишемия миокарда	22 (33,8%)
Нестабильная стенокардия	8 (12,3%)
Стенокардия напряжения:	
II/III ф.кл.	10/17 (15,3%/26,2%)
III-IV ф.кл.	6 (9,2%)
ББИМ + стенокардия напряжения II ф.кл.	2 (3,1%)
Всего больных	65 (100%)



многососудистое – у 65,5%, двухсосудистое – у 23,4% и однососудистое в 11% наблюдений. У 35 (54%) больных в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда: один – у 25 (71%), два – у 9 (26%) и три – у одного (3%) пациента. Безболевого ишемия миокарда была заподозрена в связи с наличием у больных факторов риска, мультифокального атеросклероза, а также по результатам проведенных нагрузочных проб либо перфузионной сцинтиграфии миокарда. У большинства пациентов (37%, 24/65) отмечено тяжелое поражение коронарного русла (по шкале «SYNTAX Score» > 33 баллов), низкая и средняя степень поражения (SS < 23 баллов, SS = 23–32 балла) составили 34% (22/65) и 29% (19/65) соответственно. Снижение фракции выброса левого желудочка зафиксировано у 81,5% пациентов, нарушение локальной сократимости миокарда и зоны гипокинеза выявлены у 27 (41,5%) больных.

Следует отметить, что у 7 (10,8%) пациентов в анамнезе уже была выполнена реваскуляризация миокарда путем коронарного шунтирования (у 3-х больных), либо коронарной ангиопластики – у 4-х пациентов.

Выполненный вариант реваскуляризации миокарда у больных раком легкого представлен в таблице 4.

Коронарное шунтирование по методике «off pump» выполнено 14 (45,2%) больным. У 2-х пациентов КШ сочеталось с протезированием аортального клапана либо эндоваскулярным стентированием брюшной аорты. При КАП использованы стенты с лекарственным покрытием в 12 (37,5%) наблюдениях. В 2-х наблюдениях через 5 и 4 дня после КАП со стентированием выполнены каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) или стентирование правой общей подвздошной артерии соответственно.

Оперативные вмешательства по поводу рака легкого у большинства пациентов выполнены в объеме лобэктомии (77%, 50/65), реже – пневмонэктомии или билобэктомии (график 2).

Радикальное хирургическое лечение проведено в 64 наблюдениях. В одном наблюдении операция была расценена как паллиативная (R1) пневмонэктомия в связи с выявлением при плановом микроскопическом исследовании удаленного препарата опухолевых клеток по линии резекции бронха. Обязательным этапом всех операций по поводу рака легкого было выполнение ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекции. Комбинированные операции произведены



График 2. Операции по поводу рака легкого

у 4-х пациентов: лобэктомия сочеталась с резекцией грудной стенки у 2-х больных, а оставшимся 2-м выполнена пневмонэктомия с резекцией перикарда, диафрагмального нерва, либо с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, краевой резекцией верхней полой вены и перикарда. Комбинированное лечение проведено 16 (24,6%) пациентам: неoadьювантная либо адьювантная химиотерапия по 8 наблюдений соответственно.

Симультанные операции выполнены 5 (7,7%) пациентам, поэтапная тактика определена в 60 (92,3%) наблюдениях.

При поэтапной тактике у большинства больных (96,7%, 58/60) первым этапом выполнялась реваскуляризация миокарда и лишь у двух ей предшествовала операция на легком. Так, в одном наблюдении не выявленная до операции на легком ББИМ и критическое поражение коронарного русла стали причиной развития острого инфаркта миокарда на 7-е сутки после лобэктомии, потребовавшего выполнения экстренной коронароангиопластики со стентированием. Несмотря на весь спектр проведенной интенсивной терапии, пациент умер от рецидивирующего инфаркта миокарда в послеоперационном периоде. У второго пациента из-за осложненного течения рака легкого (кровохарканье, распад опухоли) с сопутствующей

Таблица 4.

Вариант реваскуляризации миокарда у больных раком легкого

Тип хирургического вмешательства	Число пациентов (%)	
КШ	31 (47,7%)	
Коронароангиопластика со стентированием	32 (49,2%)	34 (52,3%)
Коронароангиопластика без стентирования	2 (3,1%)	
Всего пациентов	65 (100%)	

стабильной ИБС первым этапом была выполнена пневмонэктомия, а затем, через 22 дня, стентирование коронарных артерий и правой общей подвздошной артерии. В среднем интервал между операциями при поэтапной тактике составлял 78,2 дня (от 9 до 145 дней). После проведения первым этапом КАП со стентированием среднее время антиагрегантной терапии составляло один месяц с последующей отменой плавикса за 7 дней до операции на легком и переходом на терапию антикоагулянтами.

Симультанные операции выполнены в объеме коронарного шунтирования в сочетании с лобэктомией либо пневмонэктомией слева у 3-х и 2-х пациентов соответственно. Один хирургический доступ – полная продольная стернотомия, – использован в одном наблюдении, во всех других случаях стернотомия дополнялась боковой торакотомией. Показаниями к выполнению симультанных операций были осложненное течение опухолевого процесса и критическое поражение коронарных артерий.

Анализ отдаленных результатов лечения больных раком легкого с сопутствующей ИБС осуществлялся методом Kaplan–Meier с помощью программы «Statistica 10».

## Результаты

В послеоперационном периоде развитие осложнений было зафиксировано у 33,8% (22/65) пациентов с летальным исходом в 3,1% (2/65). При поэтапной тактике эти показатели составили 31,7% (19/60) и 3,3% (2/60): на сердечно-сосудистом этапе – 11,7% (7/60) с летальностью 1,7% (1/60), а при выполнении операций по поводу рака легкого – 30% (18/60) и 1,7% (1/60) соответственно. В 6 (10%) наблюдениях осложнения развились на обоих этапах. При выполнении

симультанных операций осложнения зафиксированы у 60% (3/5) больных, но без летальных исходов.

В структуре развившихся осложнений лидировали нарушения ритма сердца, составившие 27,3% (9/33); пневмония или инфаркт миокарда – по 12,1% (4/33) и дисциркуляторная энцефалопатия в 9,1% (3/33) наблюдений. Другие осложнения зафиксированы однократно.

Частота развития периоперационного инфаркта миокарда во всей группе оперированных больных составила 6,2% (4/65) с летальным исходом в 3,1% (2/65), при выполнении профилактической реваскуляризации миокарда эти показатели составили 3,3% (2/63) и 1,6% (1/63) соответственно.

Осложнения, развившиеся при поэтапной тактике с учетом классификации Clavien-Dindo, представлены в таблице 5.

При выполнении симультанных операций после КШ и пневмонэктомии слева зафиксированы нарушения ритма сердца (II ст. по Clavien-Dindo) в одном наблюдении, альвеолярный отек единственного легкого (II ст. по Clavien-Dindo), несостоятельность культи левого главного бронха (IIIa ст. по Clavien-Dindo) и нейропатия малоберцового нерва (II ст. по Clavien-Dindo) в другом. После КШ и верхней лобэктомии справа развились нарушения ритма сердца, дисциркуляторная энцефалопатия II ст. и тромбоз внутренней яремной вены (II ст. по Clavien-Dindo для всех осложнений).

Развившиеся осложнения в зависимости от выбранной хирургической тактики согласно классификации Clavien-Dindo представлены в таблице 6.

Таким образом, среди всех возникших осложнений хирургические составили 18,2% (6/33) и были купированы путем выполнения экстренных операций

Таблица 5.

Структура послеоперационных осложнений при поэтапной хирургической тактике

Степень осложнений по Clavien-Dindo	Осложнения	Количество осложнений n (%)
I степень	–	0
II степень	Нарушение ритма сердца	7 (27%)
	Нагноение п/о раны	1 (3,8%)
	Пневмония	4 (15,4%)
	Тромбоз вен н/конечностей	3 (11,5%)
	Декомпенсированная ДЭП	2 (7,7%)
IIIa степень	ОСН	1 (3,8%)
	Спонтанный пневмоторакс	1 (3,8%)
IIIb степень	Нестабильность грудины	1 (3,8%)
	Послеоперационное кровотечение	1 (3,8%)
IVa степень	Хилоторакс	1 (3,8%)
	ИМ	2 (7,7%)
V степень	ИМ	2 (7,7%)
Всего		26 (100%)

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия; ОСН – острая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 6.

**Распределение послеоперационных осложнений  
в зависимости от выбранной хирургической тактики**

Степень осложнений по Clavien-Dindo	Поэтапная тактика		Симультанные операции (%)	Всего (%)
	ССЭ (%)	операции по поводу рака легкого (%)		
<b>I степень</b>	–	–	–	0%
<b>II степень</b>	12,1% (4/33)	42,4% (14/33)	18,2% (6/33)	72,7% (24/33)
<b>IIIa степень</b>	3% (1/33)	3% (1/33)	3% (1/33)	9,0% (3/33)
<b>IIIb степень</b>	–	6,1% (2/33)	–	6,1% (2/33)
<b>IVa степень</b>	3% (1/33)	3% (1/33)	–	6,1% (2/33)
<b>V степень</b>	3% (1/33)	3% (1/33)	–	6,1% (2/33)
<b>Всего</b>	21,2% (9/33)	57,6% (19/33)	21,2% (7/33)	100%

ССЭ – сердечно-сосудистый этап.

по поводу послеоперационного кровотечения или хилоторакса у двух пациентов, дренированием плевральной полости при спонтанном пневмотораксе, дренированием и санацией плевральной полости по поводу несостоятельности культи левого главного бронха, стабилизацией грудины при несостоятельности швов, и регулярными перевязками с антисептиками при нагноении послеоперационной раны. Терапевтические осложнения, составившие 81,8% (27/33), у большинства пациентов были купированы консервативно, за исключением двух ИМ, ставших непосредственной причиной летального исхода.

В отдаленные сроки прослежено 63 пациента (исключены из анализа больные, умершие в послеоперационном периоде). Три года прослежено 92,1% (58/63) пациентов, пять лет – 79,4% (50/63) и десять лет – 49,2% (31/63). Умерло 40 (63,5%) больных, продолжают наблюдаться 23 пациента. Главной причиной смерти в отдаленные сроки было прогрессирование рака легкого – 18(45%), реже сердечно-сосудистые заболевания – 11 (27,5%) (инфаркт миокарда в 4-х наблюдениях, сердечная недостаточность в 5, острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболия легочной артерии). От прогрессирования метастатического рака другой локализации, выявленного после хирургического лечения по поводу рака легкого (рак предстательной железы, рак сигмовидной кишки, ЦПР и рак пищевода), умерли 4 (10%) пациента и от других причин – 7 (17,5%) больных (COVID-19 ассоциированная пневмония – 4; инфекция, ассоциированная с вирусом герпеса человека; острая почечная недостаточность в связи с отторжением пересаженной почки; гангрена правой нижней конечности и сепсис). См. график 3.

Общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость радикально оперированных больных по поводу рака легкого и сопутствующей ИБС составила 81,7%; 67,6% и 50,0% соответственно. Медиана выживаемости была достигнута к 58 месяцам (рис. 1).

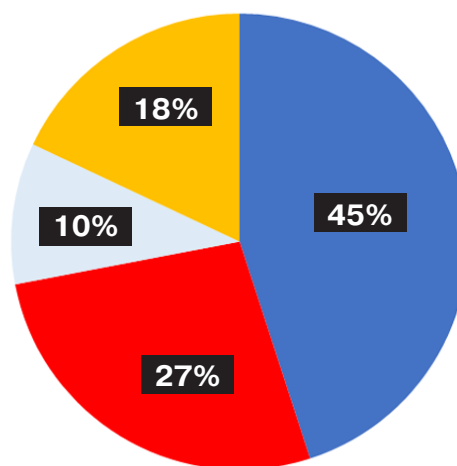


График 3. Причины смерти пациентов в отдаленные сроки

Общая выживаемость радикально оперированных больных в зависимости от стадии опухолевого процесса представлена на рис. 5. Для пациентов с I стадией 1-летняя выживаемость составила 95,7%, 3-летняя – 86,3%, 5-летняя – 64,7%; при II стадии 82,6%, 62,4%, 49,9% и при III стадии 66,0%, 55,8% и 34,3% соответственно ( $p=0,042$ ) (рис. 2).

Безрецидивная 1-, 3- и 5-летняя выживаемость в группе радикально оперированных больных раком легкого с сопутствующей ИБС составила 73,3%, 62,0% и 48,0% соответственно (рис. 3).

Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии опухолевого процесса отражена на рис. 4. Для больных с I стадией рака легкого 1-летняя выживаемость составила 86,9%, 3-летняя – 81,9%, 5-летняя – 51,2%; при II стадии 81,8%, 59,7%, 41,0% и при III стадии 58,5%, 47,7% и 35,2% соответственно ( $p=0,046$ ).

Общая 1-, 3-, 5-летняя выживаемость у пациентов, которым коронарное шунтирование выполнялось с или без ИК, составила 65,4%, 53,6%, 37,5% и 80,0%, 72,0%, 56,0% соответственно ( $p=0,540$ ) (рис. 5).



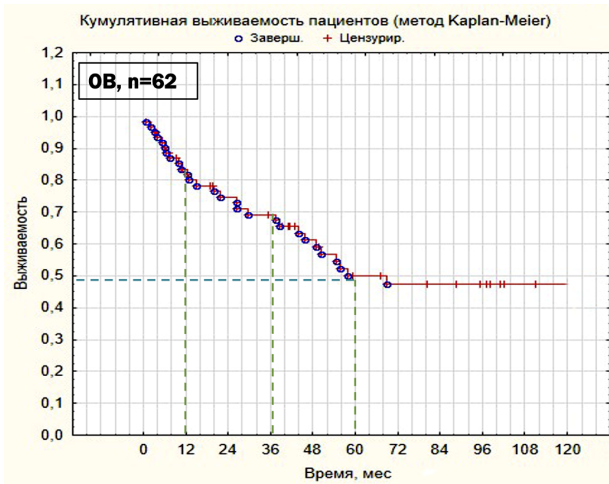


Рис. 1. Общая выживаемость радикально оперированных больных по поводу рака легкого и отсутствующей ИБС

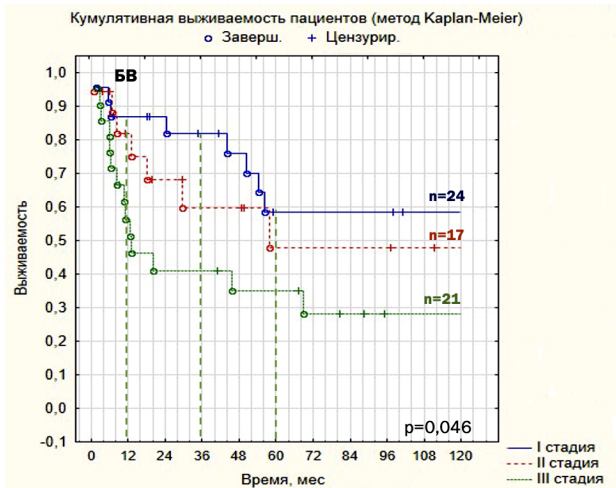


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии опухолевого процесса

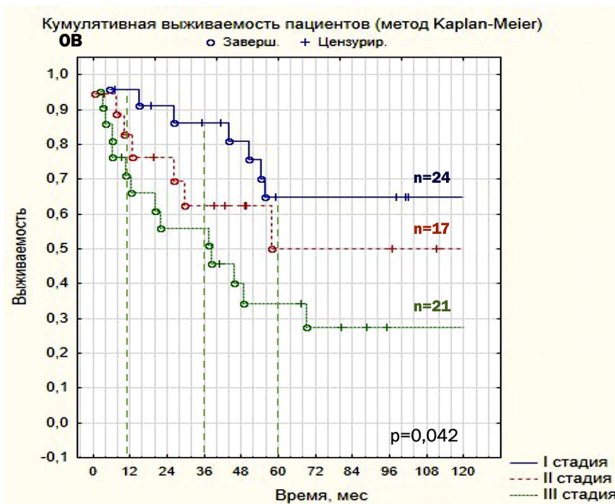


Рис. 2. Общая выживаемость радикально оперированных больных в зависимости от стадии опухолевого процесса

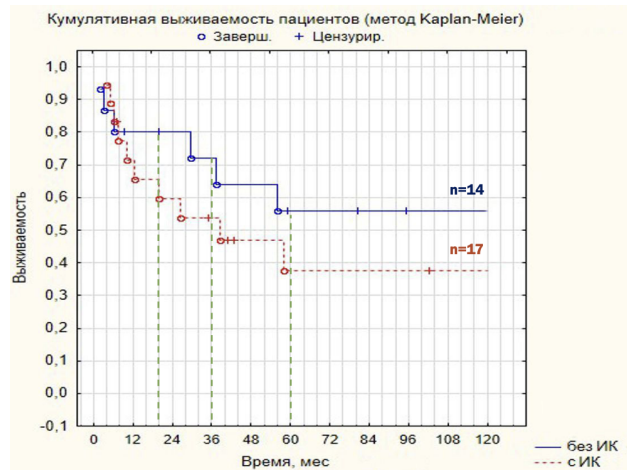


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов, которым коронарное шунтирование выполнялось с и без ИК

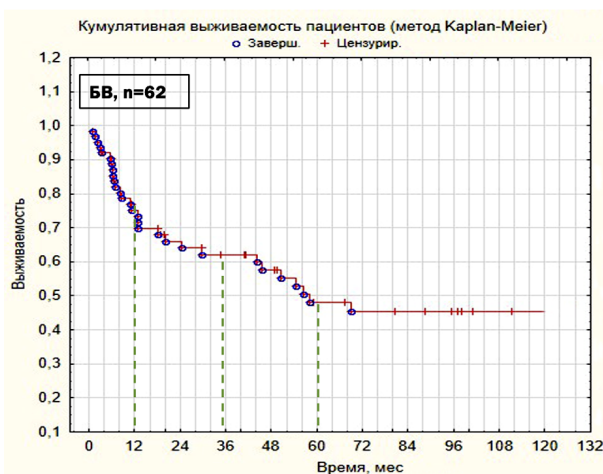


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в группе радикально оперированных больных раком легкого с отсутствующей ИБС

## Обсуждение

На сегодняшний день для определения степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений и показаний к реваскуляризации миокарда при планировании внесердечной операции используются клинические рекомендации Европейского общества кардиологов, анестезиологов от 2014 и 2022 гг., модифицированные индексы «Goldman», «Detsky», «Lee», «Gupta» и др. В то же время для определения оптимальной стратегии лечения, метода реваскуляризации миокарда и оценки периоперационных рисков в клинической практике чаще всего используются рекомендации Европейского общества кардио-торакальных хирургов от 2018 г., шкалы SYNTAX SCORE (SS) и SYNTAX SCORE II, EuroSCORE I и II, STS Score. Однако в данных рекомендациях и шкалах разделы, посвященные онкологическим больным, отсутствуют или являются крайне ограниченными. Не учитываются особенности выбора лечебной тактики при планировании не только хирургического, но и комбиниро-

ванного либо комплексного лечения онкологических пациентов, – в частности, у больных раком легкого. При этом следует отметить, что существующие шкалы и рекомендации не являются персонализированными и универсальными инструментами для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями легких и носят лишь рекомендательный характер. В первую очередь это обусловлено сложностями в учете всех факторов течения опухолевого процесса, лечения и прогноза основного и сопутствующих (конкурирующих) заболеваний [32–35].

В нашем исследовании у больных раком легкого с тяжелыми формами ИБС проведено этапное или одномоментное радикальное хирургическое лечение. При поэтапной тактике около половины пациентов перенесли профилактическую реваскуляризацию миокарда с применением эндоваскулярных технологий, а вторая половина подверглась коронарному шунтированию с применением искусственного кровообращения или без такового. Выбор хирургической тактики и метода реваскуляризации всегда носил персонализированный характер, базировался на анализе не только клинической картины, стадии и тяжести основного заболевания (рак легкого), но и степени тяжести, анатомических особенностей поражения коронарного русла – конкурирующей патологии (ИБС) и других сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, СД, ХПН и др.).

На наш взгляд, обоснованная, полноценная профилактическая реваскуляризация миокарда обеспечивает стабильный коронарный кровоток в бассейнах компрометированных коронарных артерий, помогает избежать интраоперационной ишемии миокарда и сердечной дисфункции при выполнении оперативных вмешательств по поводу онкологических заболеваний и расширяет группу радикально оперированных пациентов. Применение коронарного шунтирования без искусственного кровообращения (по методике «off pump») позволяет безопасно и эффективно проводить не только профилактическую реваскуляризацию миокарда пациентам с наличием «rogelain aorta» и высокими периоперационными рисками развития инсульта, но и наличием хронических заболеваний почек различной степени тяжести. При этом отдельно стоит отметить, что проведение реваскуляризации по методике «off pump» снижает интраоперационную дозу гепарина, и риски возможного итраоперационного кровотечения у пациентов с онкологическими заболеваниями, а также объем кровопотери во время удаления опухоли при симультанных операциях.

В некоторых работах отмечено, что экстракорпоральное кровообращение за счет увеличения концентрации свободных радикалов кислорода и повреждения клеток, а также иммуносупрессии, способствует диссеминации опухолевого процесса, однако данные утверждения не подкреплены убедительной

статистикой и данными многоцентровых исследований. В таком случае распространения опухолевых клеток при использовании ИК можно избежать, если выполнять операцию по поводу опухолевого процесса первым этапом, до коронарного шунтирования, в рамках симультанной операции [36–39].

Дополнительным преимуществом профилактической реваскуляризации миокарда является предупреждение атеротромботических осложнений и при проведении последующего консервативного противоопухолевого лечения, включая лекарственную и лучевую терапию.

Однако концепция профилактической реваскуляризации миокарда имеет и свои недостатки. Так, увеличение сроков до оперативного вмешательства по поводу рака легкого при поэтапной тактике может существенным образом повлиять на стадию онкологического заболевания и, как следствие, неблагоприятно отразиться на результатах лечения. А при выполнении симультанных операций больший объем хирургического пособия, применяемое искусственное кровообращение и высокие дозы гепарина могут приводить к повышенной интраоперационной или периоперационной кровопотере, увеличивая потребность в трансфузии компонентов крови и ее заменителей, увеличению степени декомпенсации сопутствующих и конкурирующих заболеваний, приводя к развитию большего числа периоперационных осложнений, увеличению времени последующей реабилитации и пребывания пациента в стационаре и, как следствие, к увеличению стоимости лечения.

Анализ литературы показывает, что даже крупные мировые клиники выпускают лишь немногочисленные публикации, посвященные выполненным симультанным операциям у данной когорты пациентов. Так, например, одна из крупнейших клиник Китая, располагая 20-ю подобными операциями на протяжении семилетнего периода, оценив данный опыт, пришла к выводу, что одновременное аортокоронарное шунтирование и операция по поводу рака легкого могут выполняться достаточно безопасно (хотя и с большим временем операции, кровопотерей и более длительным пребыванием пациента в стационаре), однако с хорошей трехлетней выживаемостью, не отличающейся от таковой при выполнении операций на легком у пациентов без ИБС [40].

Таким образом, симультанные хирургические пособия должны оставаться прерогативой крупных клиник, располагающих в своем составе полноценной онкологической и сердечно-сосудистой хирургической командой («heart team»), и достаточным опытом проведения подобных операций. Учитывая более высокий процент послеоперационных осложнений и уровень травматичности, целесообразность выполнения таких операций должна определяться наличием абсолютных показаний.

**Выводы**

Результаты проведенного исследования показали, что выполнение профилактической реваскуляризации миокарда, в том числе у больных со стабильной стенокардией, позволяет достичь удовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов лечения больных раком легкого с сопутствующей ИБС.

Выполнение симультанных операций сопряжено с более высоким процентом развития нефатальных периоперационных осложнений, но незначительное число выполненных оперативных вмешательств не позволяет сделать окончательных выводов.

Ведущим фактором, определяющим прогноз после этапного или симультанного хирургического лечения больных раком легкого с сопутствующей ИБС, является распространенность опухолевого процесса.

Необходимы дальнейшие многоцентровые сравнительные исследования для оценки эффективности, безопасности, а также влияния различных факторов на непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов, страдающих раком легкого и тяжелыми формами ИБС.

*Заявление о конфликте интересов.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Список литературы**

1. Grose D., Morrison D.S., Devereux G., Jones R., Sharma D., Selby C., Docherty K., McIntosh D., Loudon G., Nicolson M., McMillan D.C., Milroy R. Comorbidities in lung cancer: prevalence, severity and links with socioeconomic status and treatment // *Postgrad Med J.* – 2014 Jun. – Vol. 90, № 1064. – P. 305–10.
2. Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology // *Mayo Clin Proc.* – 2016 Jan. – Vol. 91, № 1. – P. 81–3.
3. Castillo M. An overview of perioperative considerations in elderly patients for thoracic surgery: demographics, risk/benefit, and resource planning // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2018 Feb. – Vol. 31, № 1. – P. 1–5.
4. Debashish Das, Alex A., Arjun K. Ghosh. Cancer and Coronary Artery Disease: Common Associations, Diagnosis and Management Challenges. *Curr. Treat // Options in Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 46.
5. Yoon D.W., Shin D.W., Cho J.H., Yang J.H., Jeong S.M., Han K., Park S.H. Increased risk of coronary heart disease and stroke in lung cancer survivors: A Korean nationwide study of 20,458 patients // *Lung Cancer.* – 2019 Oct. – Vol. 136. – P. 115–121.
6. Almqvist D., Khanal N., Smith L., Ganti A.K. Preoperative Pulmonary Function Tests (PFTs) and Outcomes from Resected Early Stage Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) // *Anticancer Res.* – 2018 May. – Vol. 38, № 5. – P. 2903–2907.
7. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 2258–69.
8. Kim A. Eagle, Charanjit S. Rø, Mary C. Mø, David R.H., Eric D.F., Bernard J.G. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study // *Circulation.* – 1997 Sep 16. – Vol. 96, № 6. – P. 1882–7.
9. Hassan S.A., Hlatky M.A., Boothroyd D., et al. Outcomes of noncardiac surgery after coronary bypass surgery or coronary angioplasty in the bypass Angioplasty Revascularization Investigation (bARI) // *American Journal of Medicine.* – 2001. – Vol. 110. – P. 260–6.
10. Livhits M. Coronary revascularization after myocardial infarction can reduce risks of noncardiac surgery / M. Livhits, M.M. Gibbons, C. de Virgilio et al. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2011. – Vol. 212, № 6. – P. 1018–1026.
11. Marcucci C. Fatal myocardial infarction after lung resection in a patient with prophylactic preoperative coronary stenting / C. Marcucci, P.G. Chassot, J.P. Gardaz et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 92, № 5. – P. 743–747.
12. Wong Y., Lawrence Hp, Wong D. The effects of prophylactic coronary revascularization or medical management on patient outcomes after noncardiac surgery – a meta-analysis // *Canadian Journal of Anesthesia.* – 2007. – Vol. 54. – P. 705–17.
13. Poldermans D., Schouten O., Vidakovic R., et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery. the DecReAse-V pilot study // *J Am coll cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1763–9.
14. Kaluski E. Prophylactic Pre-Operative Coronary Revascularization: Do We Have the Data? // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2010. – Vol. 55, Issue 13. – P. 1396–1397.
15. Ragbunathan D., Palaskas N.L., Eagle K. Rise and fall of preoperative coronary revascularization // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2020 May. – Vol. 18, № 5. – P. 249–259.
16. Müller V., Kozlov B.N., Dobrodeev A.Yu., et al. A clinical case of simultaneous surgery in a female lung cancer patient with concurrent heart ischemic disease. // *Sibir. Onkologicheskij Journal.* – 2013. – №. 6. – P. 60.
17. Андрущук В.В. Симультанное хирургическое лечение злокачественных новообразований различных локализаций и конкурирующей ишемической болезни сердца // *Белорус. мед. журнал.* – 2005. – № 3. – С. 13.



18. Danton M., Anikin V., McManus K.G., McGiugan J.A., Campalani G. Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection: presentation of series and review of literature // *Eur J Cardiothor Surg.* – 1998. – Vol. 13. – P. 667–672.
19. Герасимов С.С., Давыдов М.И., Давыдов М.М. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Российский онкологический журнал.* – 2018. – Т 23, № 3–6.
20. Benjamin P., William D.B. Management of Lung Cancer with Concomitant Cardiac Disease // *Thorac Surg Clin.* – 2018. – Vol. 28. – P. 69–79.
21. Давыдов М.И., Акчури Р.С., Герасимов С.С., Бранд Я.Б., Долгов И.М. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2012. – С. 18–26.
22. Voets A.J. Synchronously occurring lung cancer (stages I-II) and coronary artery disease: concomitant versus staged surgical approach / A.J. Voets, K.S. Joeseof, M.E. van Teeffelen // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1997. – Vol. 12, № 5. – P. 713–717.
23. Johnson J.A. Should pulmonary lesions be resected at the time of open heart surgery? / J.A. Johnson, R.J. Landreneau, T.M. Boley et al. // *Am. Surg.* 1996. – Vol. 62, № 4. – P. 300–303.
24. Patane F. Simultaneous operation for cardiac disease and lung cancer / F. Patane, A. Verzini, E. Zingarelli, M. di Summa // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 1, № 2. – P. 69–73.
25. Кабаков Д.Г., Базаров Д.В., Выжигина М.А., Аксельрод Б.А., Морозова А.А., Кавочкин А.А., Белов Ю.В. Факторы риска симультанных операций при сочетании рака легкого и сердечно-сосудистой патологии // *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* – 2018. – Vol. 15, № 5.
26. Koksál C., Sarikaya S., Zengin M. Combined off-pump coronary revascularization and lung resection // *Acta Med (Hradec Králové).* – 2002. – Vol. 45, № 3. – P. 119–121.
27. Dyszkiewicz W., Jemielity M., Piwkowski C., Kasprzyk M., Perek B., Gasiorowski L., Kaczmarek E. The early and late results of combined off pump coronary artery bypass grafting and pulmonary resection in patients with concomitant lung cancer and unstable coronary heart disease // *Eur Cardiothorac Surg.* – 2008. – Vol. 34. – P. 531–535.
28. Давыдов М.И., Герасимов С.С., Давыдов М.М. Симультанные и поэтапные операции в онко-и сердечно-сосудистой хирургии. – М.: ДПК-Пресс, 2018. – С. 39–43, 42–87.
29. Порханов В.А., Барбухатти К.О., Кононенко В.Б., Белаи С.Ю., Коваленко А.Л., Скопец А.А., Ситник С.Д., Поляков И.С. Одномоментные операции на сердце и легком при ИБС и злокачественной патологии легкого в условиях искусственного кровообращения. Клинич. эксперимент // *Хир. журн. им. акад. Б.В. Петровского.* – 2013. – № 1. – С. 17–22.
30. Моисеенко Ф.В., Артамонова Е.В., Делекторская В.В., Любимова Н.В., Маркович А.А., Орел Н.Ф. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий легких и тимуса // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* – 2022. – Т. 12. – С. 81–93.
31. Rindi G., Mete O., Uccella S., Basturk O., La Rosa S., Brosens L., Ezzat S., de Herder W.D., Klimstra D., Papotti M., Asa S. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. – 1 March 2022.
32. Steen D.K., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoefft A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Luscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Miguel S. U., Vasilis V., Christian F.B. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur Heart J.* – 2014 Sep 14. – Vol. 35, № 35. – P. 2383–431.
33. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., Hall T.S., Abdelhamid M., Barbato M., De Hert S., Laval I., Geisler T., Hinterbuchner L., Ibanez B., Lenarczyk R., Mansmann U.R., McGreavy P., Mueller Ch., Muneretto C., Niessner A., Potpara T.S., Ristic A., Sade L.E., Schirmer H., Schupke S., Sillesen H., Skulstad H., Torracca L., Tutarel O., Van Der Meer P., Wojakowski W., Zacharowski K. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing noncardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) // *European Heart Journal.* – 2022. – ehac 270.
34. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoefft A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Luscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes A.P., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management // *European Heart Journal.* – 01 Aug 2014.
35. Григорьев В.С., Петросян К.В., Абросимов А.В. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств // *Креативная кардиология.* – 2019. – Т. 13, № 2.

36. Byrne J., Leatche M, Agnihotri A, Bueno R. The use of cardiopulmonary bypass during resection of locally advanced thoracic malignancies // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 1576–1581.
37. Koksal C., Sarikaya S, Zengin M. Combined off-pump coronary revascularization and lung resection // Acta Med (Hradec Králové). – 2002. – Vol. 45, № 3. – P. 119–121.
38. Кабаков Д.Г., Базаров Д.В., Выжигина М.А., Аксельрод Б.А., Морозова А.А., Кавочкин А.А., Белов Ю.В. Факторы риска симультанных операций при сочетании рака легкого и сердечно-сосудистой патологии // Messenger of anesthesiology and resuscitation. – 2018. – Vol. 15, № 5.
39. Zheng W., Fan G., Jiuzhen L., Daqiang S. Safety and efficacy of lobectomy combined with off-pump coronary artery bypass grafting for lung cancer // J Thorac Dis. – 2021 Jul. – Vol. 13, № 7. – P. 4438–4447.
40. Zhi L., Ban L., Wen G., Wei Z., Chang G., Jingjing L., Xianting K., Yangyang Z. Effect of simultaneous surgical treatment of severe coronary artery disease and lung cancer. // Journal of International Medical Research. – 2019. – Vol. 47, № 2. – P. 591–599.

## References

- Grose D., Morrison D., Devereux G., et al. Comorbidities in lung cancer: prevalence, severity and links with socioeconomic status and treatment. Postgrad Med J. 2014 Jun; 90(1064): 305-10. Doi: 10.1136/postgradmedj-2013-132186.
- Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology. Mayo Clin Proc. 2016 Jan; 91(1): 81-3. Doi: 10.1016/j.mayocp.2015.09.009.
- Castillo M. An overview of perioperative considerations in elderly patients for thoracic surgery: demographics, risk/benefit, and resource planning. Curr Opin Anaesthesiol. 2018 Feb; 31(1): 1-5. Doi: 10.1097/ACO.0000000000000535.
- Debashish D., Alex A., Arjun K. Ghosh. Cancer and Coronary Artery Disease: Common Associations, Diagnosis and Management Challenges. Curr. Treat. Options in Oncol. 2019; 20: 46. Doi: 10.1007/s11864-019-0644-3.
- Yoon D.W., Shin D.W., Cho J.H., et al. Increased risk of coronary heart disease and stroke in lung cancer survivors: A Korean nationwide study of 20,458 patients. Lung Cancer. 2019 Oct; 136: 115-121. Doi: 10.1016/j.lungcan.2019.08.025. Epub 2019 Aug 24.
- Almquist D., Khanal N., Smith L., Ganti A.K. Preoperative Pulmonary Function Tests (PFTs) and Outcomes from Resected Early Stage Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). Anticancer Res. 2018 May; 38(5): 2903-2907.
- Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. N Engl J Med. 2015; 373: 2258–69.
- Kim A. Eagle, Charanjit S.R., Mary C.M., et al. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. Circulation. 1997 Sep 16; 96(6): 1882-7. Doi: 10.1161/01.cir.96.6.1882.
- Hassan S.A., Hlatky M.A., Boothroyd D., et al. Outcomes of noncardiac surgery after coronary bypass surgery or coronary angioplasty in the bypass Angioplasty Revascularization Investigation (bARI). American Journal of Medicine. 2001; 110: 260-6.
- Livbits M. Coronary revascularization after myocardial infarction can reduce risks of noncardiac surgery / M. Livhits, M.M. Gibbons, C. de Virgilio et al. J. Am. Coll. Surg. 2011; 212(6): 1018-1026.
- Marcucci C. Fatal myocardial infarction after lung resection in a patient with prophylactic preoperative coronary stenting / C. Marcucci, P.G. Chassot, J.P. Gardaz et al. Br. J. Anaesth. 2004; 92(5): 743-747.
- Wong Y., Lawrence H., Wong D. The effects of prophylactic coronary revascularization or medical management on patient outcomes after noncardiac surgery – a meta-analysis. Canadian Journal of Anesthesia. 2007; 54: 705-17.
- Poldermans D., Schouten O., Vidakovic R., et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery. the DecReAse-V pilot study. J Am coll cardiol. 2007; 49: 1763-9.
- Kaluski E. Prophylactic Pre-Operative Coronary Revascularization: Do We Have the Data? Journal of the American College of Cardiology. 2010; 55(13): 1396-1397.
- Ragbunathan D., Palaskas N.L., Eagle K. Rise and fall of preoperative coronary revascularization. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2020 May; 18(5): 249-259. Doi: 10.1080/14779072.2020.1757432. Epub 2020 May 14.
- Miller V., Kozlov B.N., Dobrodeev A.Yu. et al. A clinical case of simultaneous surgery in a female lung cancer patient with concurrent heart ischemic disease. Sibir. Onkologicheskiiy Journal. 2013; 6: 60.
- [Andruschuk V.V. Simultaneous surgical treatment of malignant neoplasms of various localizations and competing ischemic heart disease. Belarusian Medical Journal. 2005; 3: 13(In Russ.)].
- Danton M., Anikin V., McManus K.G., McGiugan J.A., Campalani G. Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection: presentation of series and review of literature. Eur J Cardiothor Surg 1998; 13: 667-672.

22. [Gerasimov S.S., Davydov M.I., Davydov M.M. Modern strategy of surgical treatment of cancer patients with severe associated cardiovascular diseases. Russian Journal of Oncology. 2018; 23 (3-6) (In Russ.)].
23. Benjamin P., William D.B. Management of Lung Cancer with Concomitant Cardiac Disease. Thorac Surg Clin. 2018; 28: 69-79.
24. [Davydov M.I., Akchurin R.S., Gerasimov S.S., Brand Y.B., Dolgov I.M. Surgical treatment of lung cancer patients with severe concomitant cardiovascular diseases. Surgery. Journal of N.I. Pirogov. 2012: 18-26 (In Russ.)].
25. Voets A.J. Synchronously occurring lung cancer (stages I-II) and coronary artery disease: concomitant versus staged surgical approach. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1997; 12(5): 713-717.
26. Johnson J.A. Should pulmonary lesions be resected at the time of open heart surgery? Am. Surg. 1996; 62(4): 300-303.
27. Patane F., Verzini A., Zingarelli E., Summa M. Simultaneous operation for cardiac disease and lung cancer / F. Patane, A. Verzini, E. Zingarelli, M. di Summa. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2002; 1(2): 69-73.
28. Kabakov D.G., Bazarov D.V., Vyzhigina M.A., et al. Risk factors of simultaneous operations in combination of lung cancer and cardiovascular pathology. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2018; 15(5).
29. Koksal C., Sarikaya S., Zengin M. Combined off-pump coronary revascularization and lung resection. Acta Med (Hradec Králové). 2002; 45 (3): 119-121.
30. Dyszkiewicz W., Jemielity M., Piwkowski C., et al. The early and late results of combined off-pump coronary artery bypass grafting and pulmonary resection in patients with concomitant lung cancer and unstable coronary heart disease. Eur Cardiothorac Surg. 2008; 34: 531-535.
31. [Davydov M.I., Gerasimov S.S., Davydov M.M. Simultaneous and staged operations in onco- and cardiovascular surgery. Moscow. 2018; (39-43, 42-87) (In Russ.)].
32. [Porkbanov V.A., Barbubatti K.O., Kononenko V.B., et al. Simultaneous operations on the heart and lung in CHD and malignant lung pathology under artificial circulation. Clinical and Experimental Surgery. Journal of Academician B.V. Petrovsky. 2013; 1: 17-22 (In Russ.)].
34. [Moiseenko F.V., Artamonova E.V., Delektorskaya V.V., et al. Practice recommendations for the drug treatment of lung and thymus neuroendocrine neoplasia. Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO #3s2, 2022; 12: 81-93 (In Russ.)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-81-93.
35. Rindi G., Mete O., Uccella S., et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. 1 March 2022. Doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
8. Steen D.K., Knuuti J., Saraste A., et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014 Sep 14; 35(35): 2383-431. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu282. Epub 2014 Aug 1.
9. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing noncardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). European Heart Journal. 2022; ehac 270.
18. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. European Heart Journal. 01 Aug 2014. Doi:10.1093/eurheartj/ehu282.
33. [Grigoryev V.S., Petrosyan K.V., Abrosimov A.V. Anatomical risk assessment scale SYNTAX Score – a tool to determine the severity of coronary lesions and predict outcomes of endovascular interventions. Creative Cardiology. 2019; 13(2) (In Russ.)]. Doi: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172.
37. Byrne J., Leatche M., Agnihotri A, Bueno R. The use of cardiopulmonary bypass during resection of locally advanced thoracic malignancies. Chest. 2004; 125: 1576-1581.
38. Koksal C., Sarikaya S, Zengin M. Combined off-pump coronary revascularization and lung resection. Acta Med (Hradec Králové). 2002; 45 (3): 119-121.
39. Kabakov D.G., Bazarov D.V., Vyzhigina M.A., et al. Risk factors of simultaneous operations in combination of lung cancer and cardiovascular pathology. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2018; 15(5).
40. Zheng W., Fan G., Jiuzhen L., Daqiang S. Safety and efficacy of lobectomy combined with off-pump coronary artery bypass grafting for lung cancer. J Thorac Dis. 2021 Jul; 13(7): 4438-4447. Doi: 10.21037/jtd-21-788.
36. Zhi L., Ban L., Wen G., et al. Effect of simultaneous surgical treatment of severe coronary artery disease and lung cancer. Journal of International Medical Research. 2019; 47(2): 591-599. Doi: 10.1177/0300060518805297.





® Volume 24, №1, 2023

**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  
Published with materials of the  
«Domestic school of oncologists»

The journal is registered by the  
State Russian Press Committee.  
No. P 4235 on January 28, 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 13.03.2023

Circulation is 1000 copies.

Volume is 11,75 printer's sheets.

Distributed by subscription.

Catalog «Press of Russia». Index **91871**

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

### Advances in fundamental oncology: the year 2022 update

E.N. Imyanitov ..... 1

### Antibody-drug conjugates

E.O. Stepanova, F.V. Moiseenko, V.M. Moiseyenko ..... 7

### Tumor-infiltrating lymphocytes – from theory to real practice

N.M. Volkov ..... 19

### Oncologic Surgery in the era of drug therapy

V.V. Egorenkov ..... 27

### Cancer evolution as a new target of treatment paradigm

V.A. Chubenko ..... 33

### Direct photogeneration of singlet oxygen in biological medium for cancer therapy

A.A. Bogdanov, V.V. Klimenko, An.A. Bogdanov, N.A. Verlov,  
V.M. Moiseyenko ..... 39

### Stereotactic radiotherapy vs. surgery in the treatment of colorectal cancer liver oligometastases

A.N. Moskalenko, V.K. Lyadov, M.V. Chernykh, I.V. Sagaydak,  
D.G. Icbshanov, M.R. Garipov, V.N. Galkin ..... 48

### Real-world evidence studies in oncology: a trend or a necessity?

A.A. Zhuravkov, F.V. Moiseenko, A.S. Kolbin, V.M. Moiseyenko .... 59

### Overall survival of patients with hepatocellular carcinoma of different etiologies?

V.V. Petkau, E.N. Bessonova, V.V. Breder, E.A. Kiselev,  
K.E. Kiseleva ..... 70

### Surgical results of lung cancer treatment in patients with concomitant coronary artery disease

S.S. Gerasimov, M.V. Serebryanskaya, M.I. Davydov, R.S. Akchurin,  
Y.I. Buziashevili, E.P. Golubev, E.R. Charchyan, D.V. Puzenko,  
P.V. Kononets ..... 80