

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4-2022

TOM 68 VOL. 68

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

*Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук*

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

4

ТОМ 68
2022

Problems in oncology / Voprosy onkologii

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



УЧРЕДИТЕЛЬ

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — А.М. БЕЛЯЕВ (д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН)

Ответственный редактор — Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА (д-р мед. наук, доцент)

Научные редакторы: С.Н. НОВИКОВ (д-р мед. наук, доцент), А.И. АРСЕНЬЕВ (д-р мед. наук, проф.), С.С. БАГНЕНКО (д-р мед. наук, доцент), А.В. НОВИК (канд. мед. наук)

Г.И. Гафтон (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), М.И. Давыдов (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) (Москва), Е.В. Демин (д-р мед. наук) (Санкт-Петербург), М.А. Забежинский (д-р мед. наук) (Санкт-Петербург), А.Д. Каприн Г.М. (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) (Москва), О.И. Кит (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) (Ростов-на-Дону), Манихас (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), Ю.А. Пунанов (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), В.В. Семиглазов (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), В.Ф. Семиглазов (д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН) (Санкт-Петербург), Ю.С. Сидоренко (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) (Ростов-на-Дону), В.А. Солодкий (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) (Москва), Э.Г. Топузов (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), А.Ф. Урманчеева (д-р мед. наук, проф.) (Санкт-Петербург), В.И. Чиссов (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) (Москва), Е.Л. Чойнзонов (д-р мед. наук, проф., акад. РАН) (Томск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Р.А. Абдылдаев (Бишкек), *Д.А. Алиев* (Баку), *Ж.А. Арзыкулов* (Алматы), *Л.М. Берштейн* (Санкт-Петербург), *Р.О. Гагуа* (Тбилиси), *А.М. Галстян* (Ереван), *И.В. Залуцкий* (Минск), *Д.З. Зикирходжаев* (Душанбе), *С.В. Канаев* (Санкт-Петербург), *Д.А. Коваленко* (Мурманск), *В.А. Косов* (Сыктывкар), *А.Ф. Лазарев* (Барнаул), *В.Г. Лемехов* (Санкт-Петербург), *С.Н. Наврузов* (Ташкент), *Н.В. Румянцев* (Омск), *М.Ф. Софрони* (Кишинев), *В.Г. Черенков* (Великий Новгород), *Р.Ш. Хасанов* (Казань)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.

Порядковый номер журнала: 618. Подписано в печать: 15.08.2022 г. Дата выхода в свет: 30.08.2022 г.

Тираж 140 экз. Цена свободная. Рассылается по подписке. Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» – 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех).

Рукописи принимаются на сайте журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Адрес редакции: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Электронный адрес журнала: journal@voprosyonkologii.ru. Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель—АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47, e-mail: annmo@rion.spb.ru, www.niioncologii.ru

Адрес издателя: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО ИПП «Издательство Ладога», СПб., ул. Пестеля, д. 13/15, литера Б, пом 6Н

FOUNDER

The Federal State Budget Institution "N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Public Health of Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief A.M. BELYAEV (Dr. Med. Sc., Prof. Ass. Member RAS)

Responsible Editor T.Yu. SEMIGLAZOVA (Dr. Med. Sc., Docent)

Scientific Editors: S.N. NOVIKOV (Dr. Med. Sc., Docent), A.I. ARSENIIEV (Dr. Med. Sc., Prof.), S.S. BAGNENKO (Dr. Med. Sc., Docent), A.V. NOVIK (PhD)

G.I. Gafton (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), M.I. Davydov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad RAS) (*Moscow*), E.V. Demin (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), M.A. Zabezhinsky (Dr. Med. Sc.) (*Saint Petersburg*), A.D. Kaprin (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), O.I. Kit (Dr. Med. Sc., Prof. Acad RAS) (*Rostov-on-Don*), G.M. Manikhas (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), Yu.A. Punanov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.V. Semiglazov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.F. Semiglazov (Dr. Med. Sc., Prof., Ass. Member RAS) (*Saint Petersburg*), Yu.S. Sidorenko (Dr. Med. Sc., Prof., Acad RAS) (*Rostov-on-Don*), V.A. Solodky (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), E.G. Topuzov (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), A.F. Urmancheeva (Dr. Med. Sc., Prof.) (*Saint Petersburg*), V.I. Chissov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), E.L. Choinzonov (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Tomsk*)

EDITORIAL COUNCIL

R.A. Abdylдаev (Bishkek), D.A. Aliev (Baku), Zh.A. Arzykulov (Almaty), L.M. Berstein (Saint Petersburg), R.O. Gagaa (Tbilisi), A.M. Galstyan (Yerevan), I.V. Zalutsky (Minsk), D.Z. Zikiryakhodzhaev (Dushanbe), S.V. Kanaev (Saint Petersburg), D.A. Kovalenko (Murmansk), V.A. Kosov (Syktyvkar), A.F. Lazarev (Barnaul), V.G. Lemekhov (Saint Petersburg), Navruzov (Tashkent), N.V. Rumyantsev (Omsk), M.F. Sofrony (Kishinev), V.G. Cherenkov (Veliky Novgorod), R.Sh. Khasanov (Kazan)

The journal is included in the recommended by the Highest Attestation Commission's list of peer-reviewed scientific journals and editions for the publication of major scientific results of dissertations

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications

The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011

Serial number: 618. Signed to print: 15.08.2022. Published by: 30.08.2022.

The circulation is 140 copies. Free price. Distribution by subscription. The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website <http://voprosyonkologii.ru> and email address of the journal: journal@voprosyonkologii.ru

Editorial office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street.

e-mail: journal@voprosyonkologii.ru. website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Problems in Oncology»

Tel./Fax (812) 596-89-47, e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru

All rights reserved. Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.

We take no responsibility for the contents of advertising materials.

Printed in «Publisher Ladoga», St. Petersburg, 13/15, Pestel Street., B, rm. 6H

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзоры

- Мерабишвили В.М.*
Коронавирусы и рак в России
- Бухаров А.В., Державин В.А., Каприн А.Д., Харченко Н.В., Запиров Г.М., Ван Ц.*
Исследование механизмов метастазирования злокачественных опухолей в кости
- Заборовский Н.С., Трофимов А.А., Лыков И.С., Михайлов И.М., Михайлов Д.А., Смекаленков О.А., Масевнин С.В., Машенкова Т.А., Мысова А.В., Богомаз М.С., Шабинская В.И., Левченко Е.В., Пташников Д.А.*
En bloc спондилектomia солитарных метастазов в позвоночнике: анализ серии случаев и обзор литературы
- Арсеньев А.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Барчук А.А., Пономарева О.И., Антипов Ф.Е., Мережко Ю.О., Зозуля А.Ю., Мельник Ю.С., Нефедов А.О., Тарков С.А., Аристидов Н.Ю.*
Стереотаксическая лучевая терапия в лечении первичных и метастатических опухолевых поражений позвоночника
- Андреев В.Г., Акки Э.Д., Барышев В.В., Севрюков Ф.Е., Полькин В.В., Рожнов В.А., Вдовина С.Н., Панкратов В.А.*
Пострадиационные вторые злокачественные опухоли после комбинированного лечения заболеваний верхних дыхательных путей. Обзор литературы и описание клинических наблюдений
- Паньшин Г.А.*
Технологические достижения в радиотерапии злокачественных опухолей головного мозга

Оригинальные статьи

А. Клинические исследования

- Ковалева И.В., Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л.*
Экспрессия и содержание белка LC3В в ткани папиллярного рака щитовидной железы, связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли
- Богатиков А.А., Кузьмичев А.С., Чухловин А.Б.*
Ретроспективная оценка влияния генов системы протеолиза на течение папиллярного рака щитовидной железы у оперированных больных
- Исаев П.А., Полькин В.В., Петров Л.О., Ильин А.А., Панасейкин Ю.А., Плугарь А.К., Агабабян Т.А., Исаева А.Г., Иванов С.А., Каприн А.Д.*
Хирургическое лечение метастазов медуллярного рака щитовидной железы в печень
- Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю.*
Использование результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ на этапах предоперационной терапии у больных раком молочной железы

Reviews

- 381 *Merabishvili V.M.*
Covid and cancer in Russia
- 393 *Bukharov A.V., Derzhavin V.A., Kaprin A.D., Kharchenko N.V., Zapiro G.M., Wang J.*
Progress of research mechanisms for metastasis of a malignant tumor in the bone
- 403 *Zaborovskii N.S., Trofimov A.A., Lykov I.S., Mikajlov I.M., Mikhaylov D.A., Smekalenkov O.A., Masevnnin S.V., Mashenkova T.A., Mysova A.V., Bogomaz M.S., Shabinskaya V.I., Levchenko E.V., Ptashnikov D.A.*
En bloc spondylectomy for solitary spinal metastases: A case series analysis and literature review
- 413 *Arseniev A.I., Kanaev S.V., Novikov S.N., Barchuk A.A., Ponomareva O.I., Antipov Ph.E., Merezko Yu.O., Zozulya A.Yu., Melnik Yu.S., Nefedov A.O., Tarkov S.A., Aristidov N.Yu.*
Stereotactic radiation therapy in the treatment of primary and metastatic tumor lesions of the spine
- 427 *Andreev V.G., Akki E.D., Baryshev V.V., Sevryukov F.E., Polkin V.V., Rozhnov V.A., Vdovina S.N., Pankratov V.A.*
Post-radiation second malignant tumors after combined treatment of diseases of the upper respiratory tract. Literature review and description of clinical observations
- 434 *Panshin G.A.*
Technological achievements in radiotherapy of malignant brain tumors

Original research

A. Clinical research

- 439 *Kovaleva I.V., Spirina L.V., Chizhevskaya S.Y., Kondakova I.V., Choyznzonov E.L.*
LC3B protein content and expression in the papillary thyroid cancer tissue, relation with the clinical and morphological parameters of the tumor
- 445 *Bogatikov A.A., Kuzmichev A.S., Chukhlovina A.B.*
Retrospective effects of ACE-1, MMP-1, MMP-3 and PAL-1 gene polymorphisms on the course of papillary thyroid cancer in operated patients
- 450 *Isaev P.A., Polkin V.V., Petrov L.O., Ilyin A.A., Panaseykin Y.A., Plugar A.K., Aghababyan T.A., Isaeva A.G., Ivanov S.A., Kaprin A.D.*
Surgical treatment of metastases of medullary thyroid cancer in the liver
- 457 *Medvedeva A.A., Chernov V.I., Zelchan R.V., Bragina O.D., Rybina A.N., Garbukov E.Yu., Doroshenko A.V.*
Using the results of single-photon emission computed tomography with $[^{99m}\text{Tc}]$ -MIBI at the stages of preoperative therapy in patients with breast cancer

<p>Демешко П.Д., Каленик О.А., Поддубный К.В., Гиземова О.А.</p>	464	<p><i>Dziameshka P.D., Kalenik V.A., Paddubny K.V., Hizemava V.A.</i></p>	
<p>Прогностическое значение метаболического объема опухоли по данным 18-ФДГ-ПЭТ/КТ у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой</p>		<p>The prognostic value of the metabolic tumor volume calculated from baseline 18FDG PET/CT in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma</p>	
<p>Чугуев А.С., Кобылецкая Т.М., Беликова А.А., Герасимов В.А., Каприн А.Д., Даценко П.В.</p>	473	<p><i>Chuguev A.S., Kobyletskaya T.M., Belikova A.A., Gerasimov V.A., Kaprin A.D., Datsenko P.V.</i></p>	
<p>Локальное прогрессирование по результатам исследования двух режимов фракционирования при глиобластоме</p>		<p>Local progression in Glioblastoma after a two various radiotherapy fractionation schemes from the result of a study</p>	
<p>Котова Е.С., Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Яровая В.А.</p>	481	<p><i>Kotova E.S., Yarovoy A.A., Golanov A.V., Ushakova T.L., Yarovaya V.A.</i></p>	
<p>Многопольная брахитерапия мультифокальной ретинобластомы</p>		<p>Multifield brachytherapy for multifocal retinoblastoma</p>	
<p>Беликова А.А., Герасимов В.А., Каприн А.Д., Даценко П.В.</p>	489	<p><i>Belikova A.A., Gerasimov V.A., Kaprin A.D., Datsenko P.V.</i></p>	
<p>Варианты буста после облучения всего объема головного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого и раком молочной железы</p>		<p>Boost options after whole brain radiotherapy in patients with non-small cell lung and breast cancer</p>	
<p>Сидибе Н., Солодкий В.А., Сотников В.М.</p>	498	<p><i>Sidibe N., Solodkiy V.A., Sotnikov V.M.</i></p>	
<p>Общая выживаемость больных нодальными неходжкинскими лимфомами брюшной полости и таза после химиолучевого лечения, и химиотерапии</p>		<p>Overall survival of patients with nodal non-Hodgkin's abdominal and pelvic lymphomas after chemoradiotherapy and chemotherapy</p>	
<p>Оригинальные статьи Б. Экспериментальные исследования</p>		<p>Original research B. Experimental research</p>	
<p>Дубровская В.Ф., Костеников Н.А., Самойлович М.П., Кованько Е.Г., Шашкова О.А., Терехина Л.А.</p>	507	<p><i>Dubrovskaya V.F., Kostenikov N.A., Samoylovich M.P., Kovan'ko E.G., Shashkova O.A., Terekhina L.A.</i></p>	
<p>Сравнительное изучение метастазирования глиобластомы (глиома С6), имплантированной в мозг или скелетную мышцу крыс</p>		<p>Comparative study of metastasis of glioblastoma (glioma C6) implanted in the brain or skeletal muscle of rats</p>	
<p>Клинический случай</p>		<p>Clinical practice</p>	
<p>Бусько Е.А., Козубова К.В., Амелина И.Д., Сапронов П.А., Туркевич Е.А., Смирнова В.О., Костромина Е.В., Кадырлеев Р.А., Любимская Э.С., Байрамова А.Б.К., Шевкунов Л.Н., Багненко С.С., Карачун А.М.</p>	513	<p><i>Busko E.A., Kozubova K.V., Amelina I.D., Sapronov P.A., Turkevich E.A., Smirnova V.O., Kostromina E.V., Kadyrleev R.A., Lyubimskaya E.S., Bairamova A.B.K., Shevkunov L.N., Bagnenko S.S., Karachun A.M.</i></p>	
<p>Редкое клиническое наблюдение: склерозирующая ангиоматозная узловатая трансформация селезенки. Корреляционный анализ лучевой картины с патоморфологическими данными</p>		<p>Rare case report: Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen. Correlation analysis of the radiology examination with pathomorphological analysis</p>	

В.М. Мерабишвили

Коронавирусы и рак в России

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Коронавирусы (лат. *Coronaviridae*) — семейство РНК-содержащих вирусов, включающее на май 2020 г. 43 вида (оно все время пополняется), из них 7 коронавирусов поражают человека (первый из них HCoV-229E — альфа-коронавирус, впервые выявлен в 1965 г.). Механизмы передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, фекально-оральный, контактный.

В декабре 2019 г. в Китае началась вспышка пневмонии, вызванная седьмым, вновь обнаруженным вирусом SARS-CoV-2 — бета-коронавирус. Коронавирусы подавляют иммунитет, организм перестает распознавать инфекцию и бороться с ней.

Очень быстро пандемия коронавируса охватила все континенты. В различных странах регистрируются новые штаммы этого вируса, отмечаются третьи, четвертые, пятые и даже шестые волны ее распространенности.

На первом этапе пандемии безусловно наблюдалась паника, закрывались амбулаторно-поликлинические учреждения и даже специализированные стационары. Все были направлены на борьбу с новым вирусом.

Целью нашего исследования является определение влияния вновь возникшего вируса на организационные проблемы онкологической службы в связи с обобщением статистических данных о заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований (ЗНО) за первый год пандемии по России, СЗФО РФ и Санкт-Петербургу.

Материалы и методы. Материалом исследования явились официальные данные государственной отчетности деятельности онкологической службы (ф. № 7), данные Госкомстата об умерших, база данных ракового регистра Санкт-Петербурга и СЗФО РФ.

Результаты. Проведенное исследование позволило определить влияние распространения в России коронавируса SARS-CoV-2 на деятельность онкологической службы, в первую очередь на возможность проведения скрининговых программ и программ ранней диагностики ЗНО. Поставленные задачи определения максимального ущерба от

коронавируса больным ЗНО нами были выполнены.

Установлено, что в целом по России недоучет больных ЗНО составил около 100 000 человек, качество первичного учета больных по величине индекса достоверности учета снизилось на 13%. Структура онкологической заболеваемости мужчин и женщин практически не изменилась, но она оказалась на более низких абсолютных величинах. Максимальный урон в учете первичных больных ЗНО нанесен гражданам пожилого и старческого возраста, особенно по локализациям с низким уровнем летальности. Практически на четверть снизилась заболеваемость (выявляемость) ЗНО в Москве (это 12 тыс. больных), в Санкт-Петербурге — 3,5 тыс., в СЗФО РФ — 8,4 тыс.

Ключевые слова: коронавирусы, рак, заболеваемость, смертность, выявляемость, Россия, Северо-Запад РФ, пол, возраст, локализации опухолей

Краткая историческая справка¹

Коронавирусы (лат. *Coronaviridae*) — семейство РНК-содержащих вирусов, включающее на май 2020 г. 43 вида (оно все время пополняется) из них 7 коронавирусов поражают человека (первый из них HCoV-229E — альфа-коронавирус впервые выявлен в 1965 г.) [1–5]. Вирус поражает млекопитающих, птиц и земноводных. Источниками коронавирусных инфекций могут быть больной человек, животные. Механизмы передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, фекально-оральный, контактный. Заболеваемость растет зимой и ранней весной.

В декабре 2019 г. в Китае началась вспышка пневмонии, вызванная седьмым вновь обнаруженным вирусом SARS-CoV-2 — бета-коронавирус (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus*, или *торс-коронавирус*), который распространился на другие страны и вызвал пандемию COVID-19. Коронавирусы подавляют иммунитет, организм перестает распознавать инфекцию и бороться с ней.

¹ Подготовлено на основе информации РИА Новости и открытых источников, в том числе оперативных публикаций ВОЗ.

Ковид в мире на 11.02.2022 г.

	Заболело	Умерло	Вакцинировано	Летальность
Мир	400 007 035 тыс.	5 949 450 млн	54,3%	1,4
США	77 267 294 тыс.	912 255 тыс.	75,6%	1,2
Великобритания	18 123 192 тыс.	159 153 тыс.	78,2%	0,9
Франция	21 177 663 тыс.	134 609 тыс.	79,8%	0,6
Германия	11 832 331 тыс.	119 497 тыс.	76,1%	1,0
Россия	13 857 845 тыс.	338 091 тыс.	53,2%	2,5
Москва	2 558 503 тыс.	39 768 тыс.	48,6%	1,55
Санкт-Петербург	1 209 654 тыс.	30 516 тыс.	57,6%	2,52

В январе 2022 г. мы стали свидетелями появления нового штамма коронавируса — омикрон. Пока известно, что в отличие от дельты, омикрон поражает преимущественно верхние дыхательные пути. Новый вирус, пока еще совершенно неизученный, — многократно быстрее распространяющийся штамм коронавируса.

Очень быстро пандемия коронавируса охватила все континенты. В различных странах регистрируются новые штаммы этого вируса, отмечаются третьи, четвертые, пятые и даже шестые волны ее распространенности. В значительной мере становятся понятны способы борьбы с этой патологией, хотя на первом этапе пандемии безусловно наблюдалась паника, закрывались амбулаторно-поликлинические учреждения и даже специализированные стационары. Все были направлены на борьбу с новым вирусом, все усилия были направлены на скорейшую разработку эффективной вакцины, хотя и с ее появлением проблема не решена до настоящего времени.

В предисловии к последнему справочнику за 2020 г. МНИОИ им. П.А. Герцена «Злокачественные новообразования в России в 2020 г.» проф. В.В. Старинский отмечает, что в 2020 г. были значительно ограничены возможности онкоскрининга, приостановлено проведение мероприятий диспансеризации определенных групп взрослого населения, увеличена нагрузка на систему оказания онкологической помощи в целом, что привело к снижению показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями за счет выявляемости [17].

В 2020 г. в России от коронавирусной инфекции COVID-19, рубрика по МКБ-10U 07.1 погибло 144 691 человек, 6,8% от всех причин смерти, 98,8 на 100 000 населения, больше, чем занимавшие многие годы третье место класс — травмы и отравления — 139 583, 95,3 на 100 000 населения [17].

Задачей нашего исследования является определение влияния вновь возникшего вируса на организационные проблемы онкологической службы в связи с обобщением статистических

данных заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований за первый год пандемии по России, СЗФО РФ и Санкт-Петербургу.

Истории изучения коронавирусов и классификации ее видов посвящено большое число исследований [1–9].

На рис. 1 представлена динамика заболеваемости ЗНО в России и СЗФО РФ на оба пола и отдельно для мужского и женского населения. Мы видим, что на протяжении многих лет наблюдался рост заболеваемости в грубых и стандартизованных показателях, а в период после 2019 г. онкологическая заболеваемость резко снизилась. Наверное, здесь следует говорить не о снижении заболеваемости, а о снижении выявляемости в связи с ограничением для населения доступности посещения амбулаторно-поликлинических учреждений. Причем выявленная закономерность динамики заболеваемости ЗНО единая для всех трех популяций — России, СЗФО РФ и Санкт-Петербургу.

На рис. 2 представлена динамика смертности населения от ЗНО по тем же группам населения. Как мы ранее обращали внимание, смертность населения от ЗНО в стандартизованных показателях последние 60 лет постоянно снижалась [23–26]. Никаких проявлений ее увеличения и за последний год наблюдения также не обнаружено [16, 17]. В серии статей нами отмечалась важность использования индекса достоверности учета (ИДУ) — простого отношения числа умерших к числу первично учтенных больных [25–27]. Многие годы величина ИДУ снижалась практически на всех территориях России, что свидетельствовало о повышении качества учета [21].

На рис. 3 по России, СЗФО и Санкт-Петербургу мы это наблюдаем, однако в связи с распространением ковида мы являемся свидетелями резкого увеличения этого показателя за последний год, т. е. произошло снижение качества учета больных ЗНО (на 13% по РФ, на 12% по СЗФО и 13% по СПб).

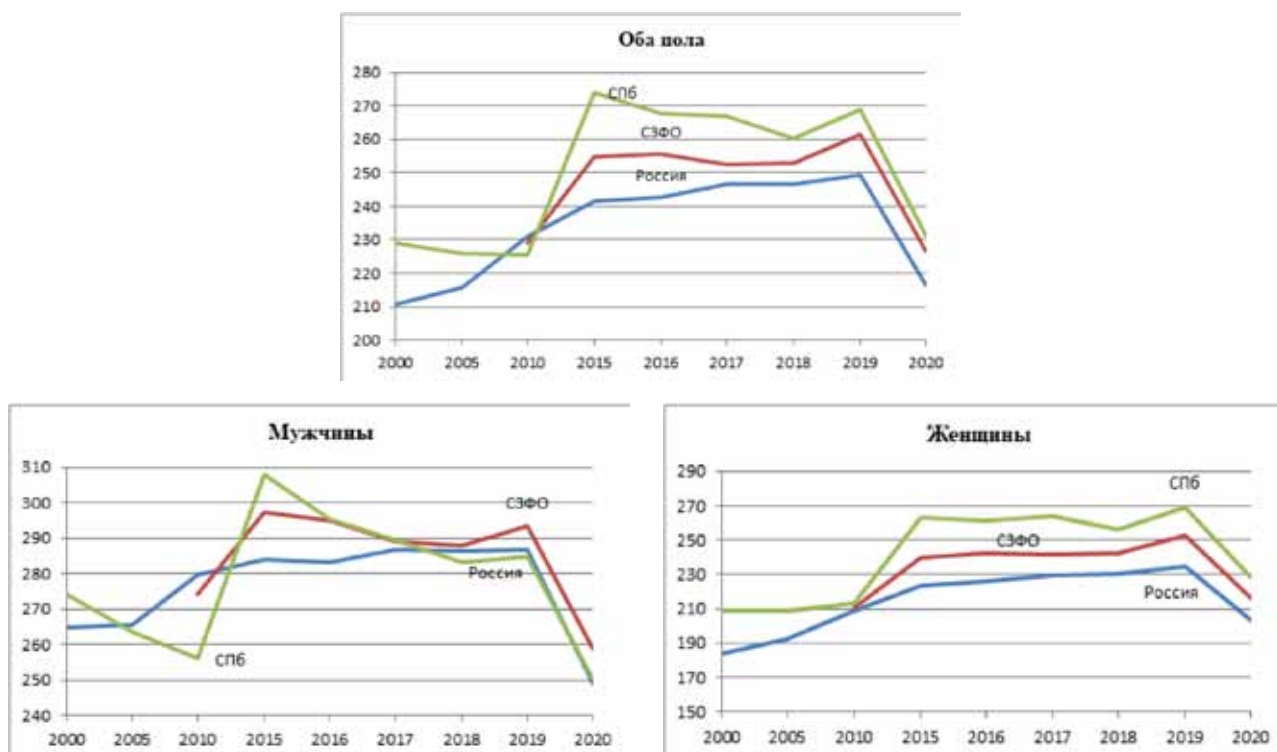


Рис. 1. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости населения ЗНО. С00-96 [10–22]

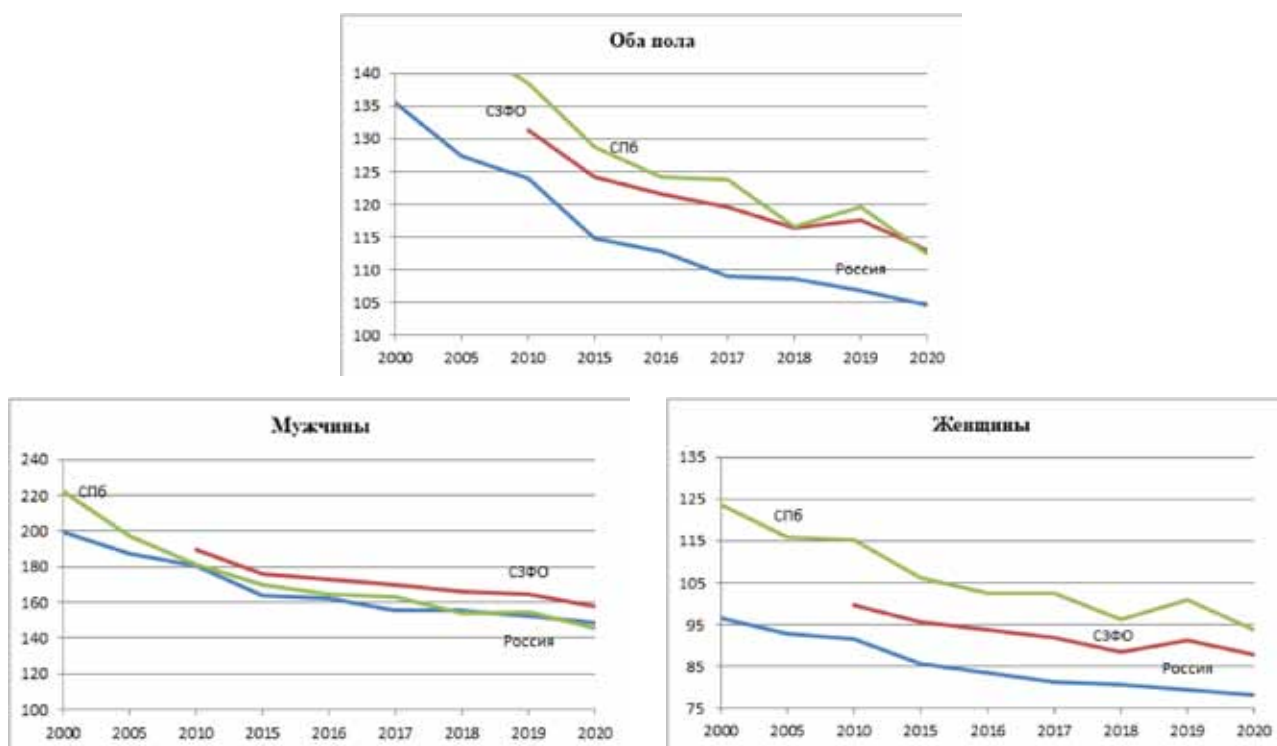


Рис. 2. Динамика стандартизованных показателей смертности населения от ЗНО. С00-96 [10–22]

ИДУ в среднем по России возрос на 14,02%, в том числе среди мужского населения на 12,8%, среди женского на 15,02%. Резко снизилось качество учета первичных больных (ИДУ возрос более чем на 30%) в Москве, Тульской области, Калмыкии, Тыве и Чечне. Практически не изменилась величина ИДУ в г. Севастополе и Вол-

гоградской области. На остальных территориях России ее величина возросла.

Мы поставили перед собой 5 простых задач:

1. Выявить на какие возрастные группы населения ковид оказал наибольшее отрицательное влияние с учетом доступности больных в лечебно-профилактические учреждения (рис. 4 и табл. 1).

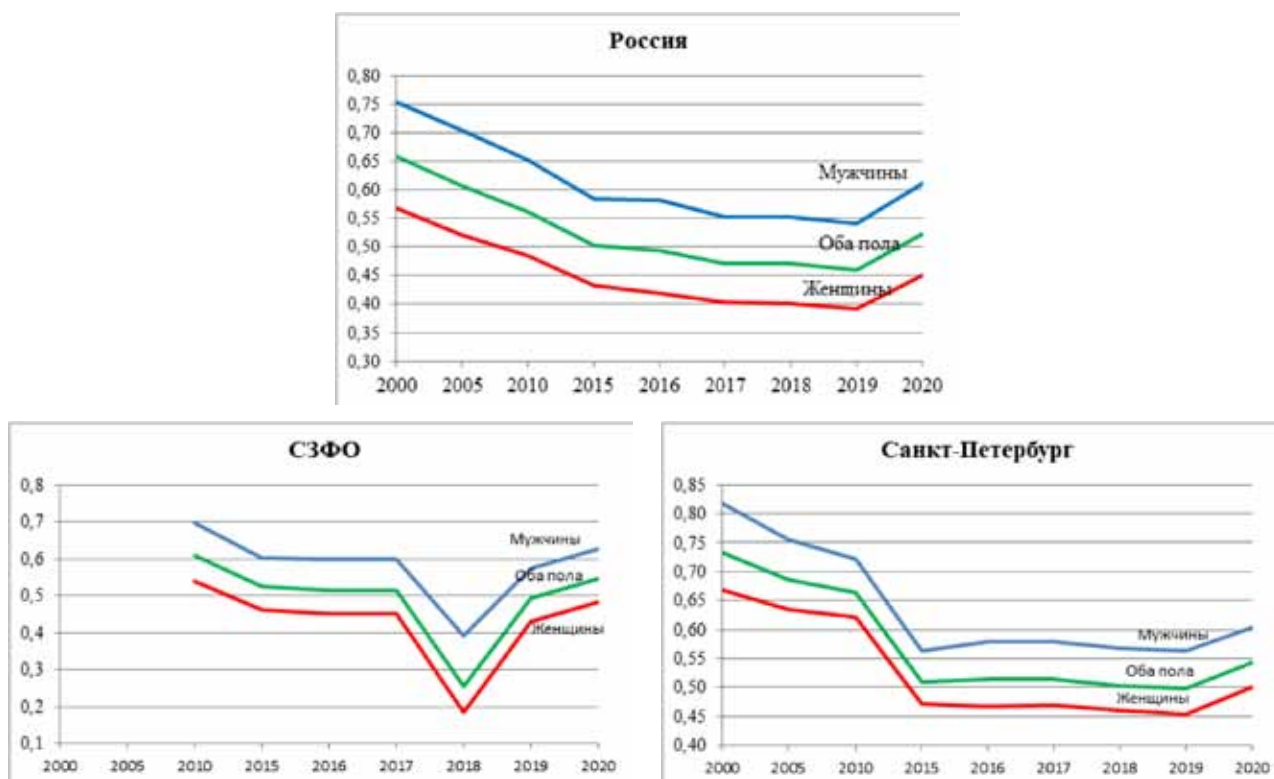


Рис. 3. Индекс достоверности учета. С00-96 [10–22]

Таблица 1. Динамика абсолютных чисел и повозрастных показателей заболеваемости населения в России ЗНО за период с 2019 по 2020 г., оба пола [16, 17, 20]

	2019 г.		2020 г.		Прирост/убыль
	Абсолютное число	Повозрастные показатели	Абсолютное число	Повозрастные показатели	
0–4	1478	16,78	1456	17,48	4,17
5–9	960	10,44	930	9,86	–5,56
10–14	744	9,37	787	9,65	2,99
15–19	1131	16,03	1125	15,59	–2,74
20–24	1530	21,85	1476	21,6	–1,14
25–29	3651	37,16	3089	34,3	–7,70
30–34	8821	69,59	7974	63,65	–8,54
35–39	13 864	116,81	12 945	107,28	–8,16
40–44	20 758	194,9	19 225	177,82	–8,76
45–49	29 020	296,58	27 263	274,33	–7,50
50–54	40 762	456,31	35 833	404,02	–11,46
55–59	74 087	697,17	61 946	610,32	–12,46
60–64	104 547	1038,55	90 822	890,12	–14,29
65–69	115 133	1394,07	99 742	1186,86	–14,86
70–74	87 259	1712,85	82 855	1406,56	–17,88
75–79	57 273	1655,83	40 600	1392,63	–15,90
80–84	53 980	1583,71	46 851	1306,29	–17,52
85–	25 393	1199,42	21 117	991,11	–17,37

2. Какие административные территории России подверглись максимальному отрицательно-му влиянию на первичный учет ЗНО.

3. Повлиял ли ковид на изменение структуры онкологической заболеваемости?

4. По каким локализациям ЗНО отмечен максимальный урон?

5. На что мы можем рассчитывать по отчетным данным за 2021 г.?

1. Возрастные группы

Закрытие специализированных, в том числе и районных амбулаторно-поликлинических учреждений и стационаров, в связи с необходимостью срочно решать проблемы с распространением

коронавирусной инфекции в 2020 г. привели к резкому снижению потока больных со ЗНО, по сравнению с предыдущим годом. Число больных, зарегистрированных в России с диагнозом ЗНО, уменьшилось почти на 85 000 человек (84 355 — 2020 г.) [16, 17]. Если учесть, что в предыдущие десятилетия число больных возрастало на 1,5% (или практически на 10 тыс. человек), то ковид способствовал потере для онкослужбы около 100 000 больных со ЗНО (не считая посмертно учтенных, доля которых от больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО составляет от 7 до 25% по данным Популяционного ракового регистра — БД ПРР СЗФО РФ), в большей мере по локализациям с высоким уровнем летальности [16, 17].

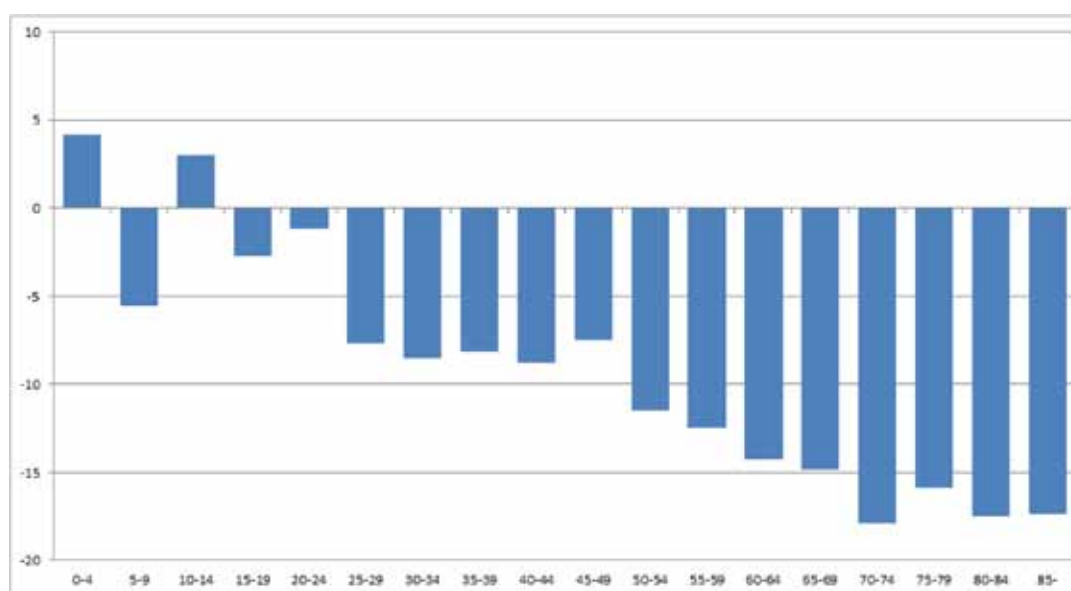


Рис. 4. Динамика повозрастных показателей заболеваемости ЗНО по России с 2019 по 2020 гг. (оба пола) [16, 17]

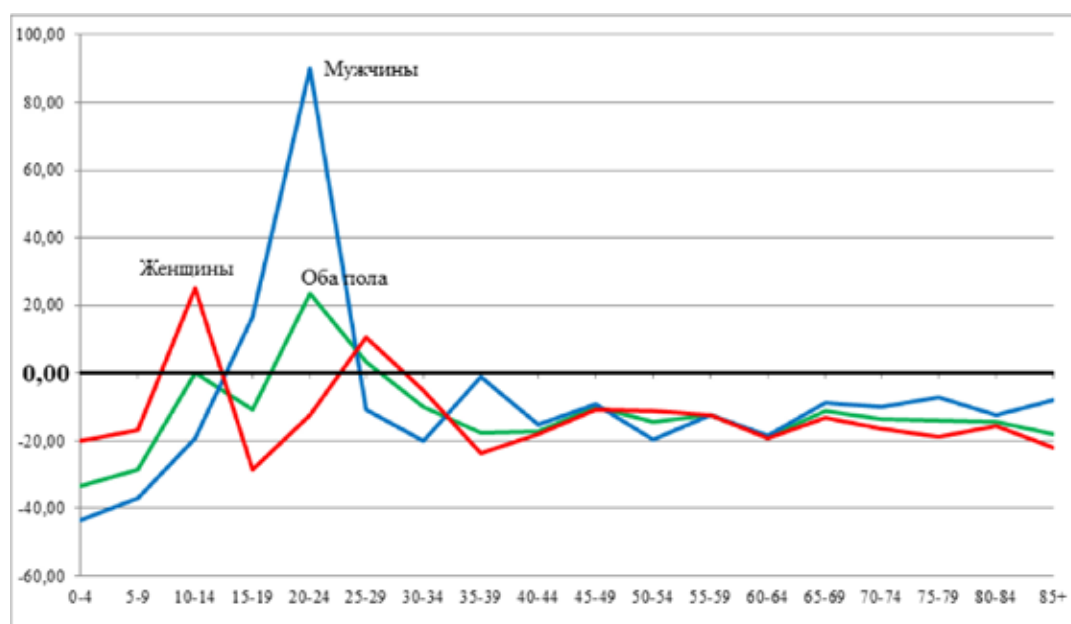


Рис. 5. Прирост или убыль показателей заболеваемости ЗНО в Санкт-Петербурге за период с 2019 по 2020 гг. [20, 22]

В табл. 1 показана динамика повозрастных показателей ЗНО населения России в реальных величинах.

На рис. 4 представлена динамика повозрастных показателей заболеваемости населения России ЗНО (оба пола). Кроме первой возрастной группы (0–4 года) и третьей (10–14 лет) во всех остальных отмечен отрицательный прирост: в возрастных группах 25–49 лет на 7–8%, среди 50-летних на 12%, среди 60-летних на 14–15%, а для больных в возрасте 70 лет и старше отмечено максимальное снижение числа первично выявленных больных — на 16–17%. Нами отмечена и специфика снижения повозрастных показателей заболеваемости населения России для мужского и женского населения. В большей мере это коснулось женщин, где в каждой возрастной группе заболеваемость в 2020 г. по сравнению с 2019 г. была на 1–2% ниже, чем среди мужчин. Максимальные потери отмечены для женщин возрастной группы 80–84 года (–18,26%).

На рис. 5 показаны эти же процессы по Санкт-Петербургу. Общие тенденции потерь пациентов больных ЗНО те же, что и по России (–13,0%), это более, чем 3,5 тыс. больных, не получивших помощи. Среди мужского населения города мы недосчитались 10% пациентов, среди женского –15%. Максимальные потери выявлены среди женского населения в возрастных группах 35–39 лет (–23,6%) и 85+ (–22,26%).

Что касается повозрастных показателей, надо иметь ввиду, что в Санкт-Петербурге прирост повозрастных показателей заболеваемости населения ЗНО пришелся на возрастную группу 20–24 года (с низким числом регистрируемых случаев ЗНО) в остальных возрастных группах картина близка к российской, максимальный отрицательный прирост (–18,79%) пришелся на возраст 60–64 года и –18,19% на возраст 85+ [20, 22]. Основные потери связаны с пациентами старших возрастных групп. Надо иметь ввиду, что ковид в значительной мере не затронул в Санкт-Петербурге детские отделения онкологической службы, как и в Москве, отделения, оказывающие специализированную помощь больным из различных регионов страны.

2. Административные территории

В целом по России грубый показатель заболеваемости ЗНО (С00-96) снизился на 12,99%. Наибольшее снижение показателя зафиксировано в Южном федеральном округе (–16,32%) и Центральном ФО (–15,69%), наименьшее — в Северо-Кавказском (–10,79%) (табл. 2). Рассмотрим характер изменения грубых показателей ЗНО по административным территориям России.

Таблица 2. Ранговое распределение убыли заболеваемости ЗНО в федеральных округах России. С00-96 (оба пола) [16, 17]

	2019	2020	Убыль
Южный ФО	439,87	386,08	–16,32
Центральный ФО	436,74	368,21	–15,69
Дальневосточный ФО	417,56	359,52	–13,9
Россия	436,34	379,65	–12,99
СЗФО	476,68	417,19	–12,48
Сибирский ФО	474,03	417,47	–11,93
Уральский ФО	440,17	389,49	–11,51
Приволжский ФО	451,78	399,85	–11,49
Северо-Кавказский ФО	267,2	238,37	–10,79

Более чем на 30% (–32,19%) снизился грубый показатель заболеваемости ЗНО в республике Тыва, более чем на 20% в Москве (–24,35%), Калмыкии, Якутии, Камчатском крае, Башкирии, Ханты-Мансийском а. о. и Омской области. На 15–19% уменьшилась заболеваемость ЗНО на 13 административных территориях, на 10–15% на 31 территории, менее чем на 10% на остальных. В Ингушетии и Чукотском а. о. заболеваемость ЗНО возросла (табл. 3). В среднем по России уже не заболеваемость, а выявляемость больных ЗНО уменьшилась на 12,99%. Пандемия лучше разъяснила нам значение и различие этих двух понятий.

3. Структура онкологической заболеваемости

Структура онкологической заболеваемости в основном сохранила свое состояние, но на более низких абсолютных цифрах. Первые пять мест среди мужского населения России остались за ЗНО легких, предстательной железы, кожи, желудка и ободочной кишки, однако удельный вес локализаций с низким уровнем летальности — ЗНО предстательной железы (С61), кожи (С44) несколько снизился, а локализаций с высоким уровнем летальности возрос (табл. 4) [16, 17].

Среди женского населения (табл. 5) такая же картина — удельный вес локализаций с низким уровнем летальности уменьшился, с высоким — возрос.

Рассмотрим, какие изменения произошли с величинами грубых показателей заболеваемости по основным локализациям ЗНО (табл. 6).

В табл. 6 представлены сравнительные уровни показателей заболеваемости населения России по основным локализациям ЗНО. Прирост грубого показателя отмечен всего по двум локализациям ЗНО — по раку тонкого кишечника

Таблица 3. Ранговое распределение уровней грубых показателей заболеваемости ЗНО по административным территориям России. Все ЗНО – С00-96 (оба пола) [16, 17]

Территория	Прирост/убыль в ранговом порядке	Территория	Прирост/убыль в ранговом порядке
Республика Тыва	-32,19	Амурская область	-12,10
Республика Адыгея	-24,38	Красноярский край	-12,06
Москва	-24,35	Саратовская область	-12,05
Республика Калмыкия	-24,18	Республика Татарстан	-11,94
Ненецкий а. о.	-23,22	Орловская область	-11,92
Республика Саха (Якутия)	-21,20	Курганская область	-11,76
Камчатский край	-21,09	Псковская область	-11,30
Республика Башкортостан	-20,81	Нижегородская область	-11,01
Ханты-Мансийский а. о.	-20,46	Сахалинская область	-10,92
Омская область	-20,24	Оренбургская область	-10,90
Республика Мордовия	-19,37	Калининградская область	-10,40
Приморский край	-19,31	Тверская область	-10,04
Рязанская область	-19,05	Республика Бурятия	-9,45
Республика Карачаево-Черкесия	-18,79	Тамбовская область	-9,44
Калужская область	-18,35	Новосибирская область	-9,18
Пензенская область	-18,18	Республика Удмуртия	-8,80
Алтайский край	-17,20	Республика Дагестан	-8,80
Курская область	-16,54	Томская область	-8,63
Ростовская область	-16,53	Ямало-Ненецкий а. о.	-8,27
Брянская область	-16,10	Республика Крым	-8,23
Архангельская область (б/а. о.)	-15,90	Новгородская область	-8,09
Республика Коми	-15,73	Республика Алтай	-7,90
Республика Северная Осетия	-15,48	Севастополь	-7,83
Ленинградская область	-14,98	Липецкая область	-7,75
Еврейская авт. обл.	-14,85	Владимирская область	-7,74
Тюменская обл. (б/а. о.)	-14,71	Самарская область	-7,66
Республика Кабардино-Балкария	-14,12	Вологодская область	-6,95
Ивановская область	-14,08	Кировская область	-6,81
Ульяновская область	-13,99	Мурманская область	-6,74
Тульская область	-13,86	Костромская область	-6,69
Астраханская область	-13,84	Свердловская область	-6,06
Воронежская область	-13,84	Республика Чувашия	-5,99
Магаданская область	-13,82	Пермский край	-5,32
Московская область	-13,67	Волгоградская область	-4,90
Челябинская область	-13,54	Республика Хакасия	-4,64
Ярославская область	-13,34	Смоленская область	-3,63
Санкт-Петербург	-13,05	Забайкальский край	-3,35
Краснодарский край	-13,02	Кемеровская область	-2,23
РОССИЯ	-12,99	Белгородская область	-0,94
Иркутская область	-12,95	Республика Чечня	-0,88
Республика Карелия	-12,92	Республика Марий Эл	-0,32
Хабаровский край	-12,48	Республика Ингушетия	+ 14,33
Ставропольский край	-12,36	Чукотский а. о.	+ 17,80

(C17) и острому лимфолейкозу (C91.0). От 5 до 10% было меньше учтено ЗНО лимфатической ткани, печени, головного мозга, пищевода, легких, гортани, прямой кишки, мягких тканей и языка. Минус 11% учтено новых случаев рака желудка, глаза, ободочной кишки и молочной железы. Почти на 15% меньше учтено первичных случаев злокачественной меланомы кожи и почки. Более худшее положение с сосудистыми новообразованиями кроветворной ткани (-17,21%). Практически на 1/3 учтено меньше ЗНО кожи (C44) — (-27,53%). Эти же закономерности прослеживаются при рассмотрении данных отдельно для мужского и женского населения с той только разницей, что недоучет ЗНО среди женского населения составляет большую величину (13,83% против -11,99% мужского, особенно для ЗНО губы (24,68% и -15,28%) и кожи (C44) — (-25,57% среди мужского населения и -28,67% среди женского).

С некоторыми отклонениями от среднероссийского нами выявлены те же закономерности изменения структуры и динамики показателей заболеваемости ЗНО в СЗФО РФ и Санкт-Петербурге.

Как и в среднем по России, в Северо-Западном федеральном округе основные потери больных пришлись на локализации с низким уровнем летальности, но не только. Минус 25,23% пришлось на ЗНО кожи (C44), это более 1700 человек, меланомы кожи — 19,5% — это более 270 человек. По ведущим локализациям ЗНО мы потеряли: по раку молочной железы около 1000 пациентов, по раку легкого — более 700, по системным новообразованиям лимфатической и кроветворной тка-

ни — более 500, по раку предстательной железы — около 500, по раку желудка — около 400. Очевидно, что большинство из этих больных придут или уже пришли в 2021 г. в онкодиспансеры и центры федерального округа (о чем мы узнаем в конце 2022 г.), но больные будут уже в другом состоянии — с III и IV стадией заболевания.

Качество учета больных ЗНО в России, СЗФО и Санкт-Петербурге за год с 2019 по 2020 г. снизилось на 10% (по величине увеличения ИДУ, которая была характерна для российских территорий в 2015 г.). Наихудшие показатели ИДУ исчислены для 2022 г. в Ленинградской (0,67) и Псковской (0,6) областях.

Таким образом, проведенное исследование позволило определить влияние распространения в России коронавируса SARS-CoV-2 на деятельность онкологической службы, в первую очередь на возможность проведения скрининговых программ и программ ранней диагностики ЗНО, которые практически были приостановлены.

Поставленные задачи определения максимального ущерба от коронавируса больным ЗНО нами были выполнены. Наибольшему ограничению доступа к специализированным онкологическим учреждениям подверглись граждане России старших возрастных групп, 70 лет и старше, где число больных, получивших специальное лечение уменьшилось на 20% от предыдущего года, хотя мы ожидали, как и в прежние годы, прирост новых случаев ЗНО на 1,5%.

Установлено, что в целом по России недоучет больных ЗНО составил около 100 000 человек, качество первичного учета больных (по величине ИДУ) снизилось на 13%.

Таблица 4. Сравнительные данные структуры онкологической заболеваемости в России в 2019 и 2020 гг. Мужское население [16, 17]

	2019 г.	2020 г.
Трахея, бронхи, легкое (C33, 34)	16,12	16,52
Предстательная железа (C61)	15,70	14,93
Кожа (кроме меланомы) (C44)	10,59	8,96
Желудок (C16)	7,13	7,33
Ободочная кишка (C18)	6,80	6,93
Прямая кишка, ректосиг. соединение, анус (C19–21)	5,60	5,65
Лимфатическая кроветворная ткань (C81–96)	5,06	5,31
Почка (C64)	4,75	4,66
Мочевой пузырь (C67)	4,57	4,65
Поджелудочная железа (C25)	3,28	3,62
Прочие	20,41	21,44
Все злокачественные новообразования (C00–96)	100,00	100,00

Таблица 5. Сравнительные данные структуры онкологической заболеваемости в России в 2019 и 2020 гг. Женское население [16, 17]

	2019	2020
Молочная железа (C50)	21,19	21,65
Кожа (кроме меланомы) (C44)	15,16	12,55
Тело матки (C54)	7,78	8,02
Ободочная кишка (C18)	7,30	7,36
Шейка матки (C53)	5,02	5,17
Лимфатическая кроветворная ткань (C81–96)	4,67	4,75
Прямая кишка, ректосиг. соединение, анус (C19–21)	4,43	4,65
Желудок (C16)	4,41	4,43
Яичник (C56)	4,07	4,38
Трахея, бронхи, легкое (C33, 34)	3,76	4,02
Прочие	22,22	23,02
Все злокачественные новообразования (C00–96)	100,00	100,00

Таблица 6. Сравнение уровней показателей заболеваемости ЗНО в России в 2019 и 2020 гг. (оба пола). Прирост/убыль в ранговом порядке [16, 17]

	2019 г.		2020 г.		Прирост/убыль
	Абс. число	«Грубый»	Абс. число	«Грубый»	
Тонкий кишечник (C17)	1643	1,12	1711	1,17	4,46
Острый лимфолейкоз (C91.0)	1731	1,18	1796	1,23	4,24
Печень и внутрипеч. желчные протоки (C22)	9324	6,35	8957	6,12	-3,62
Головной мозг и другие отделы ЦНС (C70-72)	8776	5,98	8416	5,75	-3,85
Неходжкинская лимфома, другие ЗНО лимфоидной ткани (C82-86, 96)	10557	7,19	10112	6,9	-4,03
Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи (C30, 31)	994	0,68	956	0,65	-4,41
Поджелудочная железа (C25)	19 930	13,58	19011	12,98	-4,42
Лимфогранулематоз (C81)	3031	2,07	2878	1,97	-4,83
Пищевод (C15)	8327	5,67	7884	5,38	-5,11
Кости и суставные хрящи (C40, 41)	1418	0,97	1342	0,92	-5,15
Ротоглотка (C10)	2871	1,96	2715	1,85	-5,61
Другие и неуточненные части полости рта (C03-06, 09)	4984	3,4	4668	3,19	-6,18
Язык (C01, 02)	3471	2,37	3225	2,2	-7,17
Другие острые лейкозы (моноцитарный и т. д.) (C93.0, 94.0,2,4,5, 95.0)	599	0,41	558	0,38	-7,32
Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки (C23, 24)	3856	2,63	3539	2,42	-7,98
Соединительная и другие мягкие ткани (C47, 49)	3607	2,46	3264	2,23	-9,35
Трахея, бронхи, легкое (C33, 34)	60 113	40,96	54 375	37,13	-9,35
Острый миелолейкоз (C92.0)	2288	1,56	2069	1,41	-9,62
Гортаноглотка (C12, 13)	2477	1,69	2223	1,52	-10,06
Лимфатическая кровеносная ткань (C81-96)	31 020	21,14	27 843	19,01	-10,08
Гортань (C32)	6914	4,71	6189	4,23	-10,19
Прямая кишка, ректосиг. соединение, анус (C19-21)	31 785	21,66	28 413	19,4	-10,43
Желудок (C16)	36 171	24,65	32 063	21,89	-11,20
Мочевой пузырь (C67)	17 290	11,78	15 292	10,44	-11,38
Глаз и его придаточный аппарат (C69)	1150	0,78	1014	0,69	-11,54
Ободочная кишка (C18)	45 277	30,85	39 851	27,21	-11,80
Молочная железа (C50)	74 490	50,75	65 468	44,7	-11,92
Все злокачественные новообразования (C00-96)	640 391	436,34	6E+05	379,65	-12,99
Другие лейкозы (хронический и подострый и т.д.) (C93.1-9, 94.1,3,7, 95.1-9)	877	0,6	759	0,52	-13,33
Почка (C64)	24 880	16,95	21 362	14,59	-13,92
Меланома кожи (C43)	11 961	8,15	10162	6,94	-14,85
Множ. миелома и иммунопролиферативные новообразования (C88,90)	4698	3,2	3868	2,64	-17,50
Губа (C00)	2162	1,47	1773	1,21	-17,69
Щитовидная железа (C73)	13 987	9,53	11 428	7,8	-18,15
Носоглотка (C11)	630	0,43	518	0,35	-18,60
Другие лимфолейкозы (хронический и подострый и т.д.) (C91.1-9)	4725	3,22	3833	2,62	-18,63
Другие миелолейкозы (хронический, подострый, миелосаркома и т.д.) (C92.1-9)	2514	1,71	1970	1,35	-21,05
Кожа (кроме меланомы) (C44)	83 752	57,07	60 571	41,36	-27,53

Структура онкологической заболеваемости мужчин и женщин практически не изменилась, но она оказалась на более низких абсолютных величинах. Максимальный урон в учете первичных больных ЗНО нанесен гражданам пожилого и старческого возраста — практически на четверть снизилась заболеваемость (выявляемость) ЗНО в Москве (это 12 000 больных), в Санкт-Петербурге на 3,5 тыс., в СЗФО РФ на 8,4 тыс.

Важно отметить, что наибольшее уменьшение первичных случаев ЗНО зарегистрировано среди локализаций с низким уровнем летальности, в первую очередь ЗНО кожи (С44), губы (С00), щитовидной железы (С73), почки (С64) и некоторых других.

Мы надеемся, что статистические данные за 2021 г. представят более благоприятную картину первичной регистрации ЗНО в стране, повысится и качество первичной регистрации больных в БД ПРР. Реальную оценку влияния пандемии мы сможем осуществить не ранее 2023 г., проводя расчеты показателей однолетней выживаемости по БД ПРР СЗФО РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таксономия вирусов (<https://talk.ictvonline.org/taxonomy>) (англ.) на сайте Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV) [Virus taxonomy (<https://talk.ictvonline.org/taxonomy>) (eng.) on the site of International committee on taxonomy of virus (ICTV)].
2. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова. М.: Медицинское информационное агентство, 2003:121–236 [Atlas of medical microbiology, virology and immunology: A textbook for students of medical universities / Ed. by A.A. Vorob'ev, A.S. Bykov. M.: Medical Information Agency, 2003:121–236 (In Russ.)].
3. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) (<https://www.iimmun.ru/iimm/article/view/1412/985>) // Инфекция и иммунитет. 2020;10(2):221–246. doi:10.15789/2220-7619-HOI-1412 [Shchelkanov MYu, Popova AYu, Dedkov VG et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae) (<https://www.iimmun.ru/iimm/article/view/1412/985>) // Infection and immunity: 2020;10(2):221–246 (In Russ.)]. doi:10.15789/2220-7619-HOI-1412
4. Супотницкий М.В. Новый коронавирус SARS-CoV-2 в аспекте глобальной эпидемиологии коронавирусных инфекций (<http://journal.oghim.ru/index.php/vestnik/issue/view/13/2020-1>) // Вестник войск РХБ защиты. 2020;4(1):32–65 [Supotnickii MV. New coronavirus SARS-CoV-2 in the context of global epidemiology of coronavirus infections (<http://journal.oghim.ru/index.php/vestnik/issue/view/13/2020-1>) // Journal of NBC Protection corps. 2020;4(1):32–65 (In Russ.)].
5. Secret history of first coronaviruses (<https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/?sh=3b7305dd71d6>) // Forbes.
6. Широбоков В.П. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология (<https://books.google.ru/books?id=PvhSDQAAQBAJ>). Винница: Нова Книга, 2015:504–506 [Shirobokov VP. Medical microbiology, virology and immunology (<https://books.google.ru/books?id=PvhSDQAAQBAJ>). Vinnica: Nova Kniga, 2015:504–506 (In Russ.)].
7. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология (<https://books.google.ru/books?id=JMgCDgAAQBAJ>). СПб.: СпецЛит, 2008 [Korotiaev AI, Babichev SA. Medical microbiology, immunology and virology (<https://books.google.ru/books?id=JMgCDgAAQBAJ>). SPb: SpecLit, 2008 (In Russ.)].
8. Coronaviruses: Molecular and Cellular Biology (<http://www.horizonpress.com/cor>) (англ.) / V. Thiel (editor). 1st Ed. Caister Academic Press (англ.), 2007.
9. Стасевич К. Жизнь и устройство коронавирусов (<https://m.nkj.ru/archive/articles/38461/>) // Наука и жизнь. 2020(4):8–13 [Stasevich K. The life and structure of coronaviruses (<https://m.nkj.ru/archive/articles/38461/>) // Science and life. 2020(4):8–13 (In Russ.)].
10. Злокачественные новообразования в России в 2000 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002 [Malignant tumors in Russia in 2000 (morbidity and mortality) / Ed. VI. Chissov, V.V. Starinskii. M.: P.A. Hertsen MSIOI, 2002 (In Russ.)].
11. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012 [Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality) / Ed. VI. Chissov, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. M.: P.A. Hertsen MSIOI, 2012 (In Russ.)].
12. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016 [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. M.: P.A. Hertsen MSIOI — filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2016 (In Russ.)].
13. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017 [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. M.: P.A. Hertsen MSIOI — filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2017 (In Russ.)].
14. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. M.: P.A. Hertsen MSIOI — filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2018 (In Russ.)].
15. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Капри-

- на, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. M.: P.A. Hertsen MSIOI — filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2019 (In Russ.)].
16. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrova. M.: P.A. Hertsen MSIOI — filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2020:214 (In Russ.)].
 17. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, A.O. Shahzadova. M.: P.A. Hertsen MSIOI — filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2021:252 (In Russ.)].
 18. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб., 2007 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the world, Russia and St. Petesburg. SPb., 2007 (In Russ.)].
 19. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость). СПб.: Ладога, 2015 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in Saint Petersburg (analysis of the cancer registry database according to international standarts: morbidity, mortality, survival). St. Petersburg: Ladoga, 2015 (In Russ.)].
 20. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск третий / Под ред. проф. А.М. Беляева. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2017 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Third Issue / Ed. prof. A.M. Beliaev. SPb: T8 Publishing technologies, 2017 (In Russ.)].
 21. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Fifth Issue. SPb: T8 Publishing technologies, 2020 (In Russ.)].
 22. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей / Под ред. проф. А.М. Беляева. СПб.: Т8 Издательские технологии, 2018 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Fours Issue. Manual for doctors / Ed. prof. A.M. Beliaev. SPb: T8 Publishing technologies, 2018 (In Russ.)].
 23. Мерабишвили В.М. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований // Сибирский онкологический журнал. 2019;18(4):5–12 [Merabishvili V.M. Medium-term variant prognosis of mortality of the Russian population from malignant tumors // Siberian Oncological Journal. 2019;18(4):5–12 (In Russ.)].
 24. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели. Анализ реального состояния динамики смертности населения России от злокачественных новообразований и изменения ее структуры // Вопросы онкологии. 2019;65(2):205–219 [Merabishvili V.M. Analytical indicators. Analysis of the real state of the dynamics of mortality of the Russian population from malignant tumors and changes in its structure // Voprosy onkologii. 2019;65(2):205–219 (In Russ.)].
 25. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета — важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций ЗНО, независимо от уровня летальности больных // Вопросы онкологии. 2019;65(4):510–515 [Merabishvili V.M. Index of accuracy — the main criteria for an objective assessment of the activity of the oncological service for all localities of malignant tumors, regardless of the level of lethality of patients // Voprosy onkologii. 2019;65(4):510–515 (In Russ.)].
 26. Мерабишвили В.М. Медико-статистический терминологический словарь (Методическое пособие для врачей, ординаторов, аспирантов и научных сотрудников). Выпуск второй. СПб., 2020 [Merabishvili V.M. Medical-statistical terminological glossary (Methodical manual for physicians, residents, graduate students and researchers) Second Issue. SPb., 2020 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 21.02.2022 г.

V.M. Merabishvili

Covid and cancer in Russia

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Coronaviruses (lat. Coronaviridae) is a family of RNA-containing viruses, including 43 species as of May 2020 (it is constantly being updated), of which 7 coronaviruses affect humans (the first of them HCoV-229E is an alphacoronavirus, first identified in 1965). Transmission mechanisms: airborne, airborne-dust, fecal-oral, contact.

In December 2019, an outbreak of pneumonia began in China caused by the seventh newly discovered SARS-CoV-2 virus, betacoronavirus. Coronaviruses suppress the immune system, the body ceases to recognize the infection and fight it.

Very quickly, the coronavirus pandemic swept across all continents. New strains of this virus are being registered in various countries, the third, fourth, fifth and even sixth waves of its prevalence are noted.

At the first stage of the pandemic, panic was certainly observed, outpatient clinics and even specialized hospitals were closed. All were aimed at fighting the new virus,

The purpose of our study is to determine the impact of the newly emerged virus on the organizational problems of the oncological service in connection with the generalization

of statistical data on morbidity and mortality from malignant neoplasms for the first year of the pandemic in Russia, the Northwestern Federal District of the Russian Federation and St. Petersburg.

Materials and methods. The research material was the official data of the state reporting of the activities of the oncological service (f. № 7), the data of the State Statistics Committee on the deceased, the database of the cancer registry of St. Petersburg and the Northwestern Federal District of the Russian Federation.

Results. The study made it possible to determine the impact of the spread of the SARS-CoV-2 coronavirus in Russia on the activities of the oncological service, primarily on the possibility of screening programs and early diagnosis programs for cancer. The tasks set to determine the maximum damage from the coronavirus to patients with cancer have been completed by us.

It was found that in Russia as a whole, the under-registration of patients with cancer amounted to about 100,000 people, the quality of primary registration of patients decreased by 13%.

The structure of cancer incidence in men and women has not changed much, but it turned out to be at lower absolute values. The maximum damage in the accounting of primary patients with cancer was inflicted on elderly and senile citizens, especially in localities with a low mortality rate. The incidence (detectability) of cancer decreased by almost a quarter in Moscow (this is 12,000 patients), in St. Petersburg — 3.5 thousand, in the Northwestern Federal District of the Russian Federation by 8.4 thousand.

Key words: coronaviruses, cancer, morbidity, mortality, detectability, Russia, Northwest of the Russian Federation, gender, age, tumor localization

Сведения об авторе

Мерабишвили Вахтанг Михайлович, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий научной лабораторией онкологической статистики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, mvm@niioncologii.ru

Merabishvili Vakhtang Mikhailovich, professor, leading researcher, Head of the Scientific Laboratory of Oncology Statistic, National Medical Research Center for Oncology, 68 Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russia, mvm@niioncologii.ru

*А.В. Бухаров¹, В.А. Державин¹, А.Д. Каприн^{1,2}, Н.В. Харченко²,
Г.М. Запиров², Ц. Ван²*

Исследование механизмов метастазирования злокачественных опухолей в кости

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва

Первичные опухоли могут метастазировать почти во все ткани организма, но некоторые опухоли, такие как рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легких, рак щитовидной железы и рак почки преимущественно метастазируют в кости. Кость является третьей по частоте локализации метастазирования после легких и печени. Клинические проявления костных метастазов включают боль, снижение подвижности, патологические переломы и т. д., которые в совокупности называются событиями, связанными со скелетом (skeletal-related events, SREs). Появление метастазов в кости ухудшает качество жизни пациентов и сокращают период выживаемости. В настоящее время механизм метастазирования опухолевых клеток в кости не полностью ясен. Последние исследования показывают, что возникновение вторичных изменений в скелете связано с характеристикой опухолевых клеток, костным микроокружением и взаимодействием между ними. В данном литературном обзоре проведен анализ различных видов метастазов в кости, характеристик опухолевых клеток, специфичности костного микроокружения и взаимодействия между ними, который может обеспечить теоретическую основу для поиска новых подходов к профилактике и лечению костных метастазов. Для подготовки обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и CNKI. При анализе использованы источники, индексируемые в базах данных Scopus и Web of Science (93%), РИНЦ и CNKI (7%). Более 50% работ опубликовано за последние 5 лет. Для написания данного литературного обзора было использовано 83 источника.

Ключевые слова: обзор, метастазы в кости, костная микросреда, гипоксия, уровень pH, концентрация ионов кальция

Введение

Метастазирование опухоли — одна из основных причин, приводящих к быстрому ухудшению состояния онкологических пациентов и их смерти. За исключением легких и печени, кости являются наиболее частым местом метастазирования злокачественных опухолей, таких как рак молочной железы (РМЖ), предстательной железы, легких, щитовидной железы и почек. Частота метастазирования в кости в 35–40 раз выше, чем встречаемость первичных злокачественных опухолей костей. Данные исследований показывают, что частота метастазов в кости у пациентов, которые умерли от РМЖ и рака предстательной железы достигает 72% и 68% соответственно [1]. Клинический диагноз костных метастазов часто предшествует установлению первичной опухоли. Метастазирование в кости часто сопровождается серией событий, связанных со скелетом (skeletal related events, SREs), таких как болевой синдром, гиперкальциемия, патологические переломы и т. д. [2, 3]. Это серьезно влияет на качество жизни пациентов и ускоряет наступление летального исхода. Таким образом, изучение механизмов метастазирования опухоли в кости является важной задачей и поможет в поиске новых подходов к лечению костных метастазов.

1. Основа костного метастазирования

1.1. Костная микросреда

Кость — это динамический орган, который играет ключевую роль в структурной поддержке и движении, а также является резервуаром минералов и энергии [4]. Совокупность клеток и цитокинов в костном мозге и костном матриксе составляет костное микроокружение. Среди множества клеток костного микроокружения выделяют остеобласты (osteoblast, ОБ), остеокласты (osteoclast, ОС), мезенхимальные стромальные клетки (Mesenchymal Stromal Cells, MSCs) и т. д. [5–7]. Остеобласты и остеокласты играют важную роль в ремоделировании кости.

Оптимальный баланс этих клеток поддерживает целостность структуры кости [6–12].

Остеобласты являются клетками мезенхимального происхождения, участвуют в ремоделировании костной ткани, создавая новый внеклеточный матрикс (extracellular matrix, ЕСМ) и кристаллы фосфата кальция, которые откладываются в промежутках матрикса [11, 14, 15]. Остеокласт представляет собой многоядерную клетку, образовавшуюся из клеток-предшественников моноцитарно-макрофагальной системы [8, 16]. Остеокласты участвуют в резорбции костей, производя растворимые в кислоте кристаллы фосфата кальция и разрушая экспонированный внеклеточный матрикс с помощью секретиремых протеаз [4, 5, 17]. Костный матрикс не только обеспечивает структурную поддержку стабильности клеток, но и содержит множество факторов роста, которые высвобождаются в процессе нормального метаболизма костной ткани и играют важную роль в поддержании стабильности костного микроокружения [5, 18, 19].

1.2. Характеристики опухолевых клеток

Метастазирование в кости представляет собой сложный многоэтапный процесс. Начальный этап развития костных метастазов такой же, как при формировании метастазов другой локализации. Происходит инвазия первичных опухолевых клеток через базальную мембрану в эпителиальный интерстиций, а затем их диссеминация посредством кровеносных и лимфатических сосудов. Опухолевые клетки, мигрировавшие в кровеносную систему, могут следовать по кровотоку к костному мозгу и прикрепляться к костной ткани [20–22].

Опухолевые клетки высвобождают различные регуляторные факторы роста или активирующие факторы, такие как белок, связанный с паратиреоидным гормоном (parathyroid hormone related protein, PTHrP), эндотелин-1 (endothelin-1, ET-1) и др. [23, 24]. Данные факторы взаимодействуют с остеобластами, остеокластами и костными стромальными клетками, вызывая разрушение или ремоделирование костной ткани. Кроме того, происходит высвобождение из костной ткани других факторов роста, например, трансформирующего фактора роста- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) [24–26]. Эти факторы также принимают участие в образовании метастазов. Они стимулируют пролиферацию опухолевых клеток с образованием метастатических очагов, которые представляют собой уникальное клиническое проявление костных метастазов [27, 28]. Исследования показали, что эти факторы роста могут непосредственно действовать на опухолевые клетки, стимулируя их рост, а также опосредованно, способствуя ангиогенезу и сти-

мулируя опухолевые клетки к секреции факторов, регулирующих деятельность остеобластов, остеокластов и клеток стромы кости, изменяя костное микроокружение и содействуя таким образом развитию стимуляции пролиферации опухолевых клеток и образованию метастатических очагов в костной ткани [20, 26, 29].

1.3. Тип и характеристики метастазов в кости

В нормальных физиологических условиях у взрослых процессы остеогенеза и остеолитической характеризуются динамическим балансом в ходе ремоделирования кости, что обусловлено взаимодействием остеобластов и остеокластов. Костные метастазы можно разделить на три категории в зависимости от их влияния на кости и морфологические особенности: остеолитические, остеобластические и смешанные метастазы [30, 31]. В большинстве случаев остеолитические метастазы наблюдаются при РМЖ и раке легких [32–34], а развитие остеобластических метастазов характерно для рака предстательной железы [35].

1.3.1. Остеолитические метастазы

Остеолитические метастазы главным образом характеризуются разрушением костной ткани, что вызывает растворение костного матрикса и выраженную потерю солей кальция (bonysalts). В то же время значительно снижается механическая прочность кости, что приводит к возникновению патологических переломов [36]. Разрушение костной ткани является результатом прямого действия остеокластов, а не опухолевых клеток. Разрушение и поглощение кости остеокластами приводит к высвобождению большого количества факторов роста, которые изначально находятся в костном матриксе. Они стимулируют дальнейший рост опухолевых клеток. Это взаимодействие между опухолевыми клетками и остеокластами образует порочный круг, ведущий к непрерывному развитию процесса остеолитической [37].

Механизм образования остеолитических метастазов в кости включает сложные взаимодействия между опухолевыми клетками и костью [34, 37]. Повышение активности остеокластов и остеолитическая являются основными звеньями этого механизма. Костная ткань высвобождает множество факторов роста в процессе абсорбции, что способствует распространению опухолевых клеток и их росту в костной ткани. Во время роста опухолевых клеток высвобождаются другие цитокины. Одни из них могут напрямую активировать остеокласты (например, TGF- β) [38, 39]; а некоторые могут косвенно активировать остеокласты через остеобластный путь (например, PTHrP), что приводит к усилению резорб-

ции костной ткани. Вследствие этого локально высвобождается еще больше факторов роста, что способствует росту опухолевых клеток [38].

В настоящее время обнаружено, что PTHrP и TGF- β играют важную роль в порочном круге остеолита и роста опухоли [40, 41]. Так, PTHrP продуцируется опухолевыми клетками, связывается с соответствующими рецепторами на поверхности остеокластов и костных стромальных клеток. PTHrP индуцирует экспрессию остеобластов и стромальных клеток, продуцирует большое количество лигандов и связывается с рецепторами на поверхности остеокластов, которые могут активироваться для дифференциации и созревания остеокластов, выделять протеолитические ферменты для разрушения костного матрикса и ускорять остеолитический процесс абсорбции [42]. Основным фактором роста, высвобождаемым в процессе остеолита, является TGF- β , который, в свою очередь, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток. TGF- β может способствовать продукции PTHrP опухолевыми клетками [39]. Остеобластами секретруется остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG), который может конкурентно связываться с рецепторами на поверхности остеокластов, тем самым уменьшая активность остеокластов [34]. Некоторые опухолевые клетки также производят клональные стимулирующие факторы, которые стимулируют пролиферацию клеток-предшественников остеокластов и взаимодействуют с их дифференцированными рецепторами и другими молекулами, увеличивая количество остеокластов [38]. В итоге образуется порочный круг, включающий опухолевые клетки, остеокласты и локальную кость, который схематично можно изобразить так: остеолит → высвобождение факторов роста → стимуляция пролиферации опухолевых клеток → секреция факторов, активирующих остеокласты (PTHrP и др.) → активация остеокластов через рецепторы и лиганды → остеолит. Таким образом, происходит непрерывная эволюция остеологических метастазов.

1.3.2. Остеобластические метастазы

Активация остеокластов является важным обязательным условием для метастазирования в кости. Остеокласты могут высвобождать и активировать ряд цитокинов, существующих в костной ткани, посредством остеолитического разрушения, а также поддерживать выживание и пролиферацию опухолевых клеток в костной ткани. При активации остеобластов патологический остеогенез постепенно становится очевидным, и в конечном итоге формируются остеобластические метастазы [31]. Рак предстательной железы представляет собой типичный образец остеобластического метастазирования [35].

ET-1 играет важную роль в формировании остеобластических метастазов и выполняет двойную роль: стимуляция опухолевых клеток, пролиферация и активация остеобластов в костном микроокружении. ET-1 напрямую стимулирует рост опухолевых клеток и улучшает их восприимчивость к некоторым факторам роста [38, 40]. С одной стороны, уровень ET-1 в сыворотке крови пациентов с метастазами в кости значительно повышен, высокая экспрессия ET-1 может наблюдаться в тканях рака простаты независимо от того, находится опухоль на ранней или метастатической стадии. С другой стороны, подавление метастазов в кости может быть достигнуто путем ингибирования активности рецепторов ET-1, а совместное использование его антагонистов с другими химиотерапевтическими препаратами может значительно повысить клиническую эффективность лечения [43].

Многие члены семейства TGF играют важную роль в стимуляции образования кости [44, 45]. Исследования показали, что TGF-R1 может усиливать пролиферацию стромальных клеток костного мозга и дифференцировку остеобластов [34]. Опухолевые клетки могут синтезировать протеазы, которые дополнительно активируют другие факторы, стимулирующие остеобласты, и расщепляют неактивные клетки-предшественники TGF-R до активного TGF-R, тем самым проявляя остеогенный эффект TGF-R.

Инсулиноподобные факторы роста (insulin-like growth factors, IGFs) в большом количестве присутствуют в остеобластах и играют важную роль в пролиферации, дифференцировке и апоптозе остеобластов. Протеаза может расщеплять IGFs от связывающего белка, усиливать его активность и стимулировать пролиферацию и активность остеобластов [46]. Кроме того, протеаза расщепляет PTHrP до неактивного фрагмента, тем самым уменьшая резорбцию кости [40]. Другие цитокины, участвующие в процессе остеобластического метастазирования, включают фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), остеогенный белок (osteogenin), фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF) и др. [35, 47]. Эти факторы обладают эффектом стимуляции пролиферации остеобластов и образования новой кости.

1.3.3. Смешанные метастазы

Смешанные метастазы имеют характеристики как остеолитических, так и остеобластических метастазов [38]. В процессе метаболизма костей остеогенез и остеолит связаны друг с другом, а остеобласты и остеокласты взаимозависимы по функциям. Они сосуществуют при метастазировании в кости, но остеолит и остеогенез не полностью сбалансированы. Активация остеокластов

является важным обязательным условием для метастазирования в кости. Патологический остеогенез является результатом взаимодействия между опухолевыми клетками и остеобластами, но остеокласты также играют важную роль в этом процессе [38, 40]. Когда опухолевые клетки локально разрушают костную ткань через остеокласты, они одновременно высвобождают факторы роста, находящиеся в костной ткани, такие как TGF- β , IGF и др. в сочетании с ET-1, который секретируется опухолевыми клетками и может стимулировать пролиферацию остеобластов [48]. При увеличении активности остеобластов и преобладании процесса остеогенеза над процессом остеолита формируется опухолевый остеогенез, который представляет собой особое клинико-патологическое проявление остеогенного метастазирования [49].

2. Микроокружение кости и возникновение метастазов в кости

В 1889 г. Стивен Пэджет предположил, что опухолевые клетки имеют тенденцию поражать определенные органы. Ученый впервые предложил гипотезу «семя и почва» [50]. Стивен Пэджет считал, что для облегчения образования очагов метастазирования «почва» (метастатическое микроокружение) должна быть способной питать «семя» (опухолевые клетки). Например, костное микроокружение может обеспечивать достаточные сигналы роста, способствующие метастазированию РМЖ в кости и облегчению их пролиферации, но эти же сигналы не могут способствовать метастазированию в кости рака толстой кишки. Изменения в костной «почве» могут создать благоприятную среду для роста метастазов многих типов злокачественных опухолей. Хотя метастазы в костную ткань — обычное явление при многих солидных опухолях, метастазирование затрагивает не все кости. Например, метастазы в кости часто встречаются в красном костном мозге и губчатых костях, таких как позвонки, ребра, таз и эпифизы длинных трубчатых костей, но редко возникают в костях кисти или стопы [51]. Данное обстоятельство тесно связано со специфичностью костной структуры и костного микроокружения, которые обеспечивают хорошие условия для роста и колонизации метастазов опухолевых клеток в кости [20]. В костной ткани выделяют кортикальную и губчатую кость. Кортикальный слой придает кости плотность и выполняет защитную функцию. Губчатая кость обычно находится в метафизах длинных костей, тел позвонков и т. д. Она, в основном, состоит из рыхлых и пористых сетчатых структур. Трабекулы появляются крест-накрест и окружают костный мозг. Кост-

ный мозг содержит множество клеток, таких как кроветворные, мезенхимальные и стромальные, которые заставляют полость костного мозга образовывать микроокружение, богатое различными факторами роста и хемокинами. Данные факторы имеют важное значение для агрегации и роста метастатических опухолевых клеток [35]. В то же время особая синусоидальная структура микроциркуляции на поверхности трабекул обеспечивает лучший способ метастазирования опухолевых клеток. В отличие от капилляров малого диаметра, диаметр синусоидального просвета в несколько раз больше, чем у опухолевых клеток, а скорость кровотока в нем ниже, чем у других капиллярных сетей, что способствует взаимодействию между опухолевыми и эндотелиальными клетками [52]. Кроме того, отсутствие плотных контактов между эндотелиальными клетками, которые составляют стенки синусоидальной структуры [53], способствует двустороннему движению гемопоэтических клеток и лимфоцитов. Однако эта структура также может использоваться опухолевыми клетками, позволяя им легко проходить через синусоидальное пространство и достигать поверхности эндоста [52, 54], что в значительной степени способствует колонизации и метастазированию опухолевых клеток.

3. Специфичность костного микроокружения

Кость — это ткань, в которой злокачественные опухоли склонны к метастазированию и росту. Благодаря обильному кровоснабжению и особенностям микроокружения кости, легко происходит гематогенное метастазирование опухолевых клеток в кость, которое по частоте встречаемости находится на третьем месте после метастазов в легкие и печень [20, 55].

В последние годы все больше внимания уделяется роли костного микроокружения в процессе метастазирования опухолевых клеток в другие органы-мишени [56]. Многочисленные данные показывают, что большинство опухолевых клеток отделяется от первичной опухоли и распространяется в кровотоке намного раньше, чем было принято считать, а кость является транзитным пунктом, через который должно пройти большинство первичных опухолей для раннего распространения. Кость является основным органом-мишенью для метастазирования РМЖ, рака простаты, рака легких и т. д. [46, 49, 51, 57, 58]. Однако при раке печени, раке прямой кишки и других локализациях также часто обнаруживается присутствие опухолевых клеток в кости на ранней стадии опухоли. С одной стороны, опухолевые клетки могут находиться в бездействующем состоянии после

метастазирования в кость. Бездействующее состояние также является важной частью процесса адаптации опухолевых клеток к окружающей среде [30]. Как только условия становятся подходящими, опухолевые клетки могут активироваться, запустить пролиферацию и завершить процесс метастазирования. С другой стороны, костное микроокружение может «обучать» опухолевые клетки постепенно адаптироваться к незнакомой среде, что способствует следующему этапу метастазирования [20, 35, 59].

3.1. Иммунные характеристики костного микроокружения

Кость играет важную роль в регулировании иммунной системы человека. У костного микроокружения есть множество связанных с иммунитетом клеток: Т-лимфоциты (T-lymphocyte), дендритные клетки (Dendritic cells, DC), нейтрофилы (neutrophil) и др. Однако, связанные с иммунитетом клетки в костном микроокружении злокачественных опухолей, таких как РМЖ, рак легких и т. д., обладают иммунодепрессивным действием и способствуют метастазированию опухолевых клеток в кости [60]. Исследования показали, что регуляторные Т-клетки (Regulatory cells, Tregs) индуцируются для накопления в костном микроокружении через сигнальные пути CXCR4/CXCL12 (C-X-C chemokine receptor type 4/C-X-C motif chemokine 12, CXCL12 и обладают очевидным иммуносупрессивным действием [61, 62]. Хелперная Т-клетка 17 (T helper cell 17, Th17) является одним из важных членов подмножества Т-клеток. Опухолово-специфический Th17 может продуцировать активатор рецептора лиганда NF- κ B (receptor activator of NF- κ B ligand, RANK-L), способствовать активации остеокластов и ускорять возникновение остеолитических метастазов [15, 44].

Дендритные клетки обладают способностью представлять антигены и играют ключевую роль в регуляции иммунной активации цитотоксических Т-клеток [63]. А. Sawant и соавт. [64] обнаружили, что увеличение количества плазматических дендритных клеток (Plasmacytoid dendritic cells, pDC) в костном мозге мышинной модели РМЖ может способствовать секреции Th2 и IL-4, а использование антагонистов pDC у мышей значительно снижало частоту метастазов в легкие и кости.

Нейтрофилы являются важной частью врожденной иммунной системы. Среди них нейтрофилы N2 обладают способствующим пролиферации опухоли эффектом, а нейтрофилы N2 могут высвобождать CXCR4, фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) и т. д., способствуя прогрессированию опухолей [26, 65].

3.2. Гипоксия

Гипоксия является основным условием для метастазирования опухоли, участвуя в регуляции секреции факторов, способствующих пролиферации и распространению опухолевых клеток [41, 67]. Кроме того, гипоксия — одна из причин устойчивости первичной опухоли к лучевой и химиотерапии [66]. Солидные опухоли чрезвычайно чувствительны к гипоксии из-за их быстрого разрастания, что приводит к порокам развития сосудистой сети, которая не может удовлетворить повышенные метаболические потребности растущих опухолей. Кость имеет гипоксическое микроокружение, которое потенциально способно к метастазированию и росту опухоли. Гипоксия регулирует нормальное кроветворение костного мозга и дифференцировку хондроцитов. Опухолевые клетки могут выжить в гипоксическом микроокружении кости и участвовать в злокачественном цикле метастазирования в кости [41, 68].

Сигнал гипоксии опосредуется фактором-1, индуцируемым гипоксией (Hypoxiainducible factor-1, HIF-1). Фактор транскрипции представляет собой гетеродимер, состоящий из HIF-1 α и HIF-1 β [66, 67]. Экспрессия HIF-1 β происходит постоянно, в то время как экспрессия HIF-1 α отражает степень гипоксии. Если клетки первичной опухоли находятся в гипоксическом состоянии, сигнал гипоксии увеличивается. Гены ответа на гипоксию, которые регулируются HIF-1, включая те, которые участвуют в ремоделировании/миграции/инвазии тканей, апоптозе, пролиферации/дифференцировке и эффектах фактора роста цитокинов, опосредуются через конкретные клетки. Многие из них существуют еще до метастазирования. Это говорит о том, что сигнал гипоксии играет роль порочного круга костного метастазирования [66, 69].

При изучении парциального давления кислорода (Pressure of oxygen, PO₂) в черепае мыши было обнаружено, что PO₂ в костном мозге было менее 32 мм рт. ст., что значительно ниже, чем в других тканях или органах. Кроме того, PO₂ уменьшается с увеличением расстояния от эндоста до костного мозга, снижение PO₂ наиболее выражено в более глубокой области (9,9 мм рт. ст.). Гипоксия костного мозга может вызвать сверхэкспрессию HIF-1 [70]. В исследованиях MDA-MB-231 клетки РМЖ с сверхэкспрессией HIF-1 α прививались в левый желудочек мышей. Результаты показали, что сверхэкспрессия HIF-1 α может способствовать миграции опухолевых клеток в костную ткань, их преимущественную колонизацию и рост в областях с высоким уровнем гипоксии и сверхэкспрессией HIF-1 α . Гипоксия может активировать и стимулировать остеокласты к выработке RANK, VEGF и т. д., что ингибирует образование костей [71].

3.3. Уровень pH

Ацидоз костного микроокружения способствует развитию порочных кругов метастазирования в кости, а внеклеточный pH играет важную роль в нарушении остеогенеза и работе остеокластов [72]. Когда уровень внеклеточного pH меньше 6,9, активность остеокластов значительно повышается, что приводит к потере костной ткани, в то же время он ингибирует биологическую функцию остеобластов, что приводит к повреждению образования трабекул костной ткани и способствует экспрессии RANKL проостеокластов [73, 74]. Совместное действие остеобластов и остеокластов вызывает высвобождение щелочных костных минералов в костях, тем самым компенсируя системный ацидоз [72, 75, 76].

Метастазирование опухоли приводит к локальному ацидозу в костях [77]. Гликолиз в первичных опухолях и увеличение уровня молочной кислоты, а также снижение эффекта буферизации интерстициальной жидкости способствуют увеличению кислотности микроокружения. Инвазия опухоли, опосредованная кислой средой и изменением метаболизма сахара в опухолевых клетках, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток, что приводит к более агрессивному фенотипу клеток [75].

Ацидоз изменяет динамику клеток на границе между опухолями и нормальными тканями, а также способствует апоптозу соседних клеток и деградации внеклеточного матрикса за счет высвобождения протеолитических ферментов. Опухолевые клетки отличаются от нормальных клеток, у них есть механизм компенсации, который позволяет осуществлять пролиферацию и метастазирование даже тогда, когда уровень внеклеточного pH является низким. Следовательно, опухолевые клетки нечувствительны к апоптозу, вызванному кислой средой [78].

Через HIF-опосредованную сверхэкспрессию гликолитических ферментов и увеличение молочнокислых продуктов гипоксия дополнительно способствует ацидозу опухолевых клеток [66, 68, 72]. Механизмы совместной регуляции гипоксии и pH контролируют выживаемость и пролиферацию метастатических клеток [72]. Данные литературы свидетельствуют, что окружающая среда в условиях опосредованного гипоксией ацидоза активирует путь передачи сигнала NF- κ B мезенхимальных стромальных клеток (Mesenchymal Stromal Cell), способствуя секреции различных факторов, таких как IL-1, IL-6 и CXCL2. Это приводит к индуцированной опухолью ноцицепции и гипералгезии, повышает инвазивность опухоли и способствует ускользанию опухолевых клеток от иммунного ответа [61, 79].

3.4. Концентрация ионов кальция

Ионы кальция, высвобождаемые минерализованным костным матриксом, способствуют образованию порочного круга метастазирования [80]. Кальций является основным компонентом костного матрикса, концентрация ионов кальция в костном микроокружении поддерживается в узком диапазоне — 1,1–1,3 ммоль/л. Остеолитическое повреждение кости может привести к повышению концентрации внеклеточных ионов кальция.

Ионы кальция работают через внеклеточный кальций-чувствительный рецептор (Calcium-sensing receptor, CaSR). CaSR представляет собой рецептор, связанный с G-белком (G protein coupled receptor, GPCR), который может активировать фосфолипазу C в условиях высокой концентрации ионов кальция [81]. CaSR может экспрессироваться в нормальных тканях, но избыточно экспрессируется при РМЖ, раке предстательной железы и других опухолях [80, 82]. CaSR регулирует секрецию PTHrP, а роль PTHrP в остеолитической деструкции и метастазировании в кости была описана выше.

В нормальных эпителиальных клетках молочной железы в ответ на низкий уровень кальция повышаются уровни PTHrP и CaSR, а высокий уровень кальция или действие агонистов CaSR снижают уровень PTHrP. В отличие от нормальных эпителиальных клеток молочной железы опухолевые клетки при РМЖ секретируют высокие уровни PTHrP в ответ на известные агонисты CaSR, гиперкальциемию и неомидин [80]. В литературе приводятся данные, что сверхэкспрессия цитоплазматического CaSR в образцах РМЖ положительно коррелирует с метастазами в кости, но не с метастазами в паренхиматозные органы. В связи с этим предполагается, что CaSR может стать новой мишенью для клинического лечения опухолей [83]. Таким образом, в порочном круге метастазирования в кости имеют значение CaSR, TGF- β и ионы кальция, высвобождаемые в результате остеолитической деструкции, активируя CaSR и тем самым увеличивая высвобождение PTHrP, поддерживая остеолитиз и разрушение костного матрикса.

Выводы

Возникновение метастазов в кости связано с биологическими характеристиками опухолевых клеток и костным микроокружением. Микроокружение кости обеспечивает уникальную и благоприятную среду для метастазирования, которая привлекает опухолевые клетки в кость, поддерживая процесс метастазирования. Когда опухолевые клетки успешно проникают в кость, они подвергаются воздействию различных факторов

микроокружения кости, таких как гипоксия, ацидоз и др., а также посредством различных механизмов сами создают среду, подходящую для выживания и роста опухолевых клеток.

Состав костного микроокружения очень сложен. Взаимосвязь между костным микроокружением и опухолевыми клетками, а также роль цитокинов в процессе метастазирования требуют дальнейшего изучения. По мере совершенствования молекулярных и генетических технологий механизмы метастазирования опухолевых клеток в кости будут постепенно выяснены. Данное обстоятельство позволит разработать профилактические мероприятия для уменьшения риска возникновения метастазов злокачественных опухолей в костях, повысить качество жизни пациентов, а также обеспечит теоретическую основу для разработки новых лекарственных средств для лечения костных метастазов.

Вклад авторов:

Бухаров А.В и Державин В.А — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, редактирование текста.

Харченко Н.В. и Каприн А.Д — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи;

Запиров Г.М — сбор и обработка материалов, редактирование текста;

Ван Ц. — концепция и дизайн исследования, сбор материалов, написание текста;

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW et al. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities // *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(4):208–18. doi:10.1038/nrendo.2010.227
2. Ван Ц., Харченко Н.В. Сравнительный анализ хирургических вмешательств лечения пациентов с метастатическим поражением бедренной кости в сочетании с патологическими переломами // *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* 2020;24(3):237–244. doi:10.22363/2313-0245-2020-24-3-237-244 [Wang J, Kharchenko NV. Comparative analysis of surgical interventions in the treatment of patients with metastatic lesions of the femur in combination with pathological fractures // *RUDN journal of medicine.* 2020;24(3):237–244 (In Russ.)]. doi:10.22363/2313-0245-2020-24-3-237-244
3. Ван Ц., Харченко Н.В., Карпенко В.Ю. Анализ факторов послеоперационного прогноза у пациентов с метастатическим поражением длинных трубчатых костей // *Казанский медицинский журнал.* 2020;101(5):685–690. doi:10.17816/KMJ2020-685
4. NV, Karpenko VY. Analysis of postoperative prognostic factors in patients with long bones metastatic lesions // *Kazan Medical Journal.* 2020;101(5):685–690 (In Russ.)]. doi:10.17816/KMJ2020-685
5. Weidle UH, Birzele F, Kollmorgen G et al. Molecular mechanisms of bone metastasis // *Cancer Genomics Proteomics.* 2016;13(1):1–12.
6. Florencio-Silva, Rinaldo et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells // *BioMed research international vol.* 2015(2015):421746. doi:10.1155/2015/421746
7. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008;3(3):131–139. doi:10.2215/cjn.04151206
8. Datta HK, Ng WF, Walker JA et al. The cell biology of bone metabolism // *J Clin Pathol.* 2008;61(5):577–87. doi:10.1136/jcp.2007.048868
9. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? // *The American Journal of Pathology.* 2007;170(2):427–435. doi:10.2353/ajpath.2007.060834
10. Bonewald LF. The amazing osteocyte // *Journal of Bone and Mineral Research.* 2011;26(2):229–238. doi:10.1002/jbmr.320
11. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation // *Annual Review of Cell and Developmental Biology.* 2009;25:629–648. doi:10.1146/annurev.cellbio.042308.113308
12. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells // *Biomed Res Int.* 2015;2015:421746. doi:10.1155/2015/421746
13. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more // *Endocr Rev.* 2013;34(5):658–90. doi:10.1210/er.2012-1026
14. Brook N, Brook E, Dharmarajan A, Dass CR et al. Breast cancer bone metastases: pathogenesis and therapeutic targets // *Int J Biochem Cell Biol.* 2018;96:63–78. doi:10.1016/j.biocel.2018.01.003
15. Marks SCJr, Popoff SN. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton // *Am J Anat.* 1988;183(1):1–44. doi:10.1002/aja.1001830102
16. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers // *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:3–12. doi:10.1016/j.abb.2014.05.003
17. Ono T, Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology // *Histochem Cell Biol.* 2018;149(4):325–341. doi:10.1007/s00418-018-1636-2
18. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C et al. Extracellular matrix structure // *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;97:4–27. doi:10.1016/j.addr.2015.11.001
19. Phan TC, Xu J, Zheng MH. Interaction between osteoblast and osteoclast: impact in bone disease // *Histol Histopathol.* 2004;19(4):1325–44. doi:10.14670/HH-19.1325
20. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the bone in cancer metastasis // *J Bone Miner Res.* 2018;33(12):2099–2113. doi:10.1002/jbmr.3618
21. Kan C, Vargas G, Pape FL et al. Cancer Cell Colonisation in the Bone Microenvironment // *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1674. doi:10.3390/ijms17101674
22. Croucher PI, McDonald MM, Martin TJ. Bone metastasis: the importance of the neighbourhood // *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):373–86. doi:10.1038/nrc.2016.44
23. Haydar N, McDonald MM. Tumor Cell Dormancy — a Hallmark of Metastatic Growth and Disease Recurrence in

- Bone // *Curr Mol Bio Rep*. 2018(4):50–58. doi:10.1007/s40610-018-0088-8
23. Freeman A.K., Sumathi V.P., Jeys L. Metastatic tumours of bone // *Surgery. Orthopaedics i*. 2018;36(issue 1):35–40. doi:10.1016/j.mpsur.2017.10.002
 24. Bussard KM, Gay CV, Mastro AM. The bone microenvironment in metastasis; what is special about bone? // *Cancer Metastasis Rev*. 2008;27(1):41–55. doi:10.1007/s10555-007-9109-4
 25. Verrecchia F, R dini F. Transforming Growth Factor- β Signaling Plays a Pivotal Role in the Interplay between Osteosarcoma Cells and Their Microenvironment // *Front Oncol*. 2018;8:133. doi:10.3389/fonc.2018.00133
 26. Dunn LK, Mohammad KS, Fournier PG et al. Hypoxia and TGF- β drive breast cancer bone metastases through parallel signaling pathways in tumor cells and the bone microenvironment // *PLoS One*. 2009;4(9):e6896. doi:10.1371/journal.pone.0006896
 27. Pickup MW, Owens P, Moses HL. TGF- β , Bone Morphogenetic Protein, and Activin Signaling and the Tumor Microenvironment // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(5):a022285. doi:10.1101/cshperspect.a022285
 28. Joshi A, Cao D. TGF- β signaling, tumor microenvironment and tumor progression: the butterfly effect // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2010;15:180–94. doi:10.2741/3614
 29. Cotta CV, Konoplev S, Medeiros LJ et al. Metastatic tumor in bone marrow: histopathology and advances in the biology of the tumor cells and bone marrow environment // *Ann Diagn Pathol*. 2006;10(3):169–192. doi:10.1016/j.anndiagpath.2006.04.001
 30. B dil  AE, R dulescu DM, Niculescu AG et al. Recent Advances in the Treatment of Bone Metastases and Primary Bone Tumors: An Up-to-Date Review // *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):4229. doi:10.3390/cancers13164229
 31. Macedo F, Ladeira K, Pinho F et al. Bone Metastases: An Overview // *Oncol Rev*. 2017;11(1):321. doi:10.4081/oncol.2017.321
 32. Lu X, Mu E, Wei Y, Riethdorf S et al. VCAM-1 promotes osteolytic expansion of indolent bone micrometastasis of breast cancer by engaging $\alpha 4\beta 1$ -positive osteoclast progenitors // *Cancer Cell*. 2011;20(6):701–14. doi:10.1016/j.ccr.2011.11.002
 33. Malanchi I, Santamaria-Mart nez A, Susanto E et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization // *Nature*. 2011;481(7379):85–9. doi:10.1038/nature10694
 34. Zhang XM, Gao W, Pan Q. Research progress on mechanisms of bone metastasis of malignant tumor // *J Int Oncol*. 2011;38(1):67–69. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2011.01.022
 35. Zhang X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer // *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39(1):76. doi:10.1186/s40880-019-0425-1
 36. Whyne CM, Ferguson D, Clement A et al. Biomechanical Properties of Metastatically Involved Osteolytic Bone // *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(6):705–715. doi:10.1007/s11914-020-00633-z
 37. Roodman GD. Genes associate with abnormal bone cell activity in bone metastasis // *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(3–4):569–78. doi:10.1007/s10555-012-9372-x
 38. Chappard D, Bouvard B, Basl  MF et al. Bone metastasis: histological changes and pathophysiological mechanisms in osteolytic or osteosclerotic localizations // A review *Morphologie*. 2011;95(309):65–75. doi:10.1016/j.morpho.2011.02.004
 39. Mandal CC. Osteolytic metastasis in breast cancer: effective prevention strategies // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(9):797–811. doi:10.1080/14737140.2020.1807950
 40. Guise TA, Mohammad KS, Clines G et al. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases // *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6213s–6216s. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1007
 41. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction // *Nat Rev Cancer*. 2011;11(6):411–25. doi:10.1038/nrc3055
 42. Yin JJ, Selander K, Chirgwin JM et al. TGF- β signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development // *J Clin Invest*. 1999;103(2):197–206. doi:10.1172/JCI3523
 43. Schmid-Alliana A, Schmid-Antomarchi H, Al-Sahlanee R et al. Understanding the Progression of Bone Metastases to Identify Novel Therapeutic Targets // *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):148. doi:10.3390/ijms19010148
 44. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond // *Front Immunol*. 2014;5:511. doi:10.3389/fimmu.2014.00511
 45. Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E et al. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives // *J Dent Res*. 2014;93(4):335–345. doi:10.1177/0022034513518561
 46. Wang W, Wang L. The role of Bone-stored growth factors in bone metastasis tumor // *Journal of Chinese Oncology*. 2015;21(12):1015–1018. doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.12.B014
 47. Cao Y, Cao R, Hedlund EM. R Regulation of tumor angiogenesis and metastasis by FGF and PDGF signaling pathways // *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(7):785–9. doi:10.1007/s00109-008-0337-z
 48. Krzeszinski JY, Wan Y. New therapeutic targets for cancer bone metastasis // *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015;36(6):360–373. doi:10.1016/j.tips.2015.04.006
 49. Ma X, Yu J. Role and progression of bone microenvironment in the development of bone metastasis in malignant tumors // *J Clin Pathol Res*. 2019;39(11):2514–2518. doi:10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.028
 50. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast // *Cancer Metastasis Rev*. 1989;8:98–101.
 51. Hiraga T. Bone metastasis: Interaction between cancer cells and bone microenvironment // *J Oral Biosci*. 2019;61(2):95–98. doi:10.1016/j.job.2019.02.002
 52. Tu Q, Jin Z, Fix A et al. Targeted overexpression of BSP in osteoclasts promotes bone metastasis of breast cancer cells // *Journal of Cellular Physiology*, 2010;218(1):135–145. doi:10.1002/jcp.21576
 53. Chiang AC, Massagu  J. Molecular basis of metastasis // *New England Journal of Medicine*. 2008;359(26):2814–23. doi:10.1056/NEJMra0805239
 54. Elazar V, Adwan H, Golomb G et al. Sustained delivery and efficacy of polymeric nanoparticles containing osteopontin and bone sialoprotein antisenses in rats with breast cancer bone metastasis // *International Journal of Cancer Journal International Du Cancer*. 2010;126(7):1749–1760. doi:10.1002/ijc.24890
 55. Anract P, Biau D, Boudou-Rouquette P. Metastatic fractures of long limb bones // *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017;103(1S):S41–S51. doi:10.1016/j.otsr.2016.11.001
 56. Augsten M, H ggel f C, Pe a C et al. A Digest on the Role of the Tumor Microenvironment in Gastrointestinal Can-

- cancers // *Cancer Microenvironment*. 2010;3(1):167–176. doi:10.1007/s12307-010-0040-9
57. Yao Zhihong, Han Lei, Yang Zuozhang. Research progress of bone metastasis mechanism of malignant tumor // *Chin J Metastatic Cancer*. 2019;002(001):56–61. doi:10.3760/cma.j.issn.2096-5400.2019.01.012
 58. Futakuchi M, Fukamachi K, Suzui M. Heterogeneity of tumor cells in the bone microenvironment: Mechanisms and therapeutic targets for bone metastasis of prostate or breast cancer // *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;99(Pt B):206–211. doi:10.1016/j.addr.2015.11.017
 59. Altieri B, Di Dato C, Martini C et al. Bone Metastases in Neuroendocrine Neoplasms: From Pathogenesis to Clinical Management // *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1332. doi:10.3390/cancers11091332
 60. Xiang L, Gilkes DM. The Contribution of the Immune System in Bone Metastasis Pathogenesis // *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):999. doi:10.3390/ijms20040999
 61. Miller A, Homey B, Soto H et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis // *Nature*. 2001;410(6824):50–6. doi:10.1038/35065016
 62. Zhao E, Wang L, Dai J et al. Regulatory T cells in the bone marrow microenvironment in patients with prostate cancer // *Oncoimmunology*. 2012;1(2):152–161. doi:10.4161/onci.1.2.18480
 63. Mao Y, Xue P, Li LL et al. Advances in Molecular Mechanisms of Early Bone Metastasis // *Cancer Res Prev Treat*. 2019;46(9):856–860. doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0634
 64. Sawant A, Hensel JA, Chanda D et al. Depletion of plasmacytoid dendritic cells inhibits tumor growth and prevents bone metastasis of breast cancer cells // *J Immunol*. 2012;189(9):4258–4265. doi:10.4049/jimmunol.1101855
 65. Schernberg A, Blanchard P, Chargari C et al. Neutrophils, a candidate biomarker and target for radiation therapy? // *Acta Oncol*. 2017;56(11):1522–1530. doi:10.1080/0284186X.2017.1348623
 66. Semenza Gregg L. The hypoxic tumor microenvironment: A driving force for breast cancer progression // *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(3):382–391. doi:10.1016/j.bbamcr.2015.05.036
 67. Bendinelli P, Maroni P, Matteucci E et al. Cell and Signal Components of the Microenvironment of Bone Metastasis Are Affected by Hypoxia // *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):706. doi:10.3390/ijms17050706
 68. Rankin EB, Giaccia AJ. Hypoxic control of metastasis // *Science*. 2016;352(6282):175–80. doi:10.1126/science.aaf4405
 69. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 // *Physiol Rev*. 2012;92(3):967–1003. doi:10.1152/physrev.00030.2011
 70. Spencer JA, Ferraro F, Roussakis E et al. Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals // *Nature*. 2014;508(7495):269–273. doi:10.1038/nature13034
 71. Hiraga T. Hypoxic Microenvironment and Metastatic Bone Disease // *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3523. doi:10.3390/ijms19113523
 72. Ibrahim-Hashim A, Estrella V. Acidosis and cancer: from mechanism to neutralization // *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(1–2):149–155. doi:10.1007/s10555-019-09787-4
 73. Di Pompo G, Lemma S, Canti L et al. Intratumoral acidosis fosters cancer-induced bone pain through the activation of the mesenchymal tumor-associated stroma in bone metastasis from breast carcinoma // *Oncotarget*. 2017;8(33):54478–54496. doi:10.18632/oncotarget.17091
 74. Arnett TR. Acidosis, hypoxia and bone // *Arch Biochem Biophys*. 2010;503(1):103–109. doi:10.1016/j.abb.2010.07.021
 75. Tiedemann K, Hussein O, Komarova SV. Role of Altered Metabolic Microenvironment in Osteolytic Metastasis // *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:435. doi:10.3389/fcell.2020.00435
 76. Avnet S, Di Pompo G, Lemma S et al. Cause and effect of microenvironmental acidosis on bone metastases // *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(1–2):133–147. doi:10.1007/s10555-019-09790-9
 77. Nagae M, Hiraga T, Yoneda T. Acidic microenvironment created by osteoclasts causes bone pain associated with tumor colonization // *J Bone Miner Metab*. 2007;25(2):99–104. doi:10.1007/s00774-006-0734-8
 78. Di Pompo G, Cortini M, Baldini N et al. Acid Microenvironment in Bone Sarcomas // *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3848. doi:10.3390/cancers13153848
 79. Avnet S, Di Pompo G, Chano T et al. Cancer-associated mesenchymal stroma fosters the stemness of osteosarcoma cells in response to intratumoral acidosis via NF- κ B activation // *Int J Cancer*. 2017;140(6):1331–1345. doi:10.1002/ijc.30540
 80. Maroto R, Kurosky A, Hamill OP. Mechanosensitive Ca(2+) permeant cation channels in human prostate tumor cells // *Channels (Austin)*. 2012;6(4):290–307. doi:10.4161/chan.21063
 81. Zhang C, Zhang T, Zou J et al. Structural basis for regulation of human calcium-sensing receptor by magnesium ions and an unexpected tryptophan derivative co-agonist // *Sci Adv*. 2016;2(5):e1600241. doi:10.1126/sciadv.1600241
 82. Das S, Clézardin P, Kamel S et al. The CaSR in Pathogenesis of Breast Cancer: A New Target for Early Stage Bone Metastases // *Front Oncol*. 2020;10:69. doi:10.3389/fonc.2020.00069
 83. Xin XY, Li M, Wang HB. Research Progress of Calcium Ion Sensitive Receptor in Tumor // *Guangdong Medical Journal*. 2018(S1):272–275. doi:10.13820/j.cnki.gdyx.2018.s1.097

Поступила в редакцию 03.11.2021 г.

*A.V. Bukharov¹, V.A. Derzhavin¹, A.D. Kaprin^{1,2},
N.V. Kharchenko², G.M. Zapirova², J. Wang²*

Progress of research mechanisms for metastasis of a malignant tumor in the bone

¹ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Russia

² Federal state Autonomous educational institution of higher professional education «Peoples' Friendship University of Russia» of the Ministry of science and higher education of the Russian Federation

Primary tumors can be metastable in almost all tissues of the body, but some tumors, such as breast cancer, prostate cancer, lung cancer, thyroid cancer and kidney cancer

are mainly metastasized in bones. The bone is the third in terms of the localization frequency of metastasis after the lungs and liver. Clinical manifestations of bone metastases include pain, reduction of mobility, pathological fractures, etc., which are combined with skeleton-related events (Skeletal-Related Events, Sres). The appearance of metastases in the bone urges the quality of life of patients and reduce the survival period. Currently, the mechanism for metastasizing tumor cells in the bone is not fully clear. Recent studies show that the occurrence of metastasis in the bone includes characteristics of tumor cells, bone microenvironment and interaction between two. This literary review analyzed the characteristics of tumor cells, the type and characteristics of

metastases in the bone, the specificity of bone microenvironment and the interaction between tumor cells and bone microenvasters, which can provide theoretical basis and new ideas for the prevention and treatment of metastasis bone. To prepare the review, cited references are retrieved from following databases Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, RISC and CNKI. The analysis used references indexed in the Scopus and Web of Science databases (93%), RISC and CNKI databases (7%). More than 50% of the paper were published in the last 5 years. 83 references are used for completing this review.

Key words: review; bone metastases, bone microenvironment, hypoxia, pH level, calcium ion concentration

Сведения об авторах

Бухаров Артем Викторович, д-р мед. наук., зав. хирургического отделения онкологической ортопедии, Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3, artembuharov@mail.ru.

Державин Виталий Андреевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник хирургического отделения онкологической ортопедии, Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3, osteosa@yandex.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, чл.-корр. РАО, д-р мед. наук, профессор, главный уролог РАН, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; заведующая кафедрой онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3, kaprin@mail.ru

Харченко Наталья Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86, docsemi@yandex.ru.

Запиров Гаджимурад Магомедович, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86, zapirov@mail.ru

Ван Цзюнь, аспирант, ассистент кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86, kcbwb2000@163.com

Bukharov Artem Viktorovich, Dr. of Sci. (Med.), Chief of the Surgical Department of Oncological Orthopedics, Moscow Scientific Research Institute of Oncology named after V.I. P.A. Hertsen — Branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, artembuharov@mail.ru.

Derzhavin Vitalii Andreevich, Cand. Med. Sci., Senior Researcher of the Surgical Department of Oncological Orthopedics, Moscow Scientific Research Institute of Oncology named after V.I. P.A. Hertsen — Branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, osteosa@yandex.ru

Kaprin Andrey Dmitrievich, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology and X-rayradiology at the Peoples' Friendship University of Russia. (Moscow, Russia); General Director of the Moscow Research Institute of Oncology. P.A. Hertsen — Branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, kaprin@mail.ru

Kharchenko Natalya Vladimirovna, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and X-rayradiology at the Peoples' Friendship University of Russia, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russia, docsemi@yandex.ru

Zapirov Gadzhimurad Magomedovich, Cand. Med. Sci., Associate Professor of Department of Oncology and X-rayradiology at the Peoples' Friendship University of Russia, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russia, zapirov@mail.ru

Wang Jun, postgraduate student, assistant of the Department of Oncology and X-rayradiology at the Peoples' Friendship University of Russia, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russia, kcbwb2000@163.com

*Н.С. Заборовский^{1,2}, А.А. Трофимов², И.С. Лыков³, И.М. Михайлов¹, Д.А. Михайлов¹,
О.А. Смекаленков¹, С.В. Масевнин¹, Т.А. Машенкова³, А.В. Мысова³, М.С. Богомаз³,
В.И. Шабинская⁴, Е.В. Левченко⁴, Д.А. Пташников^{1,5}*

En bloc спондилэктомия солитарных метастазов в позвоночнике: анализ серии случаев и обзор литературы

¹ ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵ ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Несмотря на возрастающую эффективность системной терапии, с целью лечения метастатических поражений различных органов все чаще применяется хирургическая метастазэктомия. В статье рассмотрены результаты оперативного лечения солитарных метастазов в позвоночнике методом en bloc спондилэктомии у серии пациентов с опухолями различной первичной локализации. Полученные данные сопоставлены с данными литературы.

Материалы и методы. Представлено ретроспективное многоцентровое исследование серии случаев. Набор пациентов происходил в сроки начиная с января 2005 г. по январь 2021 г. В исследование включались больные с солитарным метастатическим очагом в позвоночнике, подвергшиеся en bloc спондилэктомии. У включенных в исследование больных проводилась оценка ряда функциональных показателей и характеристик опухоли. Исходы лечения оценивались при контрольном осмотре больных. Рассчитана общая и безрецидивная выживаемость.

Результаты. В исследование включены 7 больных, у которых наблюдали умеренное снижение функционального статуса — ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости (индекс Карновского — 61,4%; 95% ДИ 50,2–72,6). Всем больным выполнили en bloc спондилэктомию пораженного позвонка. Послеоперационных осложнений за период госпитализации ни у одного из больных не наблюдалось. Общая выживаемость: 1-летняя — 71,4%, 2-летняя и 3-летняя — 53,6%. Безрецидивная выживаемость: 1-летняя — 83,4%, 2-летняя — 62,5%.

Заключение. Наша серия клинических наблюдений не позволяет утверждать, что метастазэктомия солитарных очагов в позвоноч-

нике может приводить к излечению больного или длительной ремиссии заболевания. Показания к en bloc спондилэктомии метастазов в позвоночнике следует рассматривать с позиции оценки эффективности других вариантов локального контроля роста опухоли.

Ключевые слова: позвоночник, солитарный метастаз, метастазэктомия, общая выживаемость, локальный рецидив

Введение

Хирургическая метастазэктомия применяется с целью лечения метастатических поражений различных органов. Особенно данная тактика получила свое распространение в лечении метастазов в легких и печени. Считается, что выполнение метастазэктомии из лёгких и печени улучшает общую выживаемость больных, снижает риск прогрессирования и местного рецидива заболевания [1–3]. Метастазы опухолей любых первичных локализаций могут поражать кости, в частности позвоночник. Чаще это больные с метастазами рака молочной железы, почки и легкого [5]. В большинстве случаев метастазы в позвоночнике симптоматические [4]. В литературе имеются сведения, что применение метастазэктомии в объеме en bloc (англ. — целиком, единым блоком) спондилэктомии пораженного опухолью позвонка позволяет увеличить выживаемость пациентов и обеспечить локальный контроль роста опухоли [6–8].

В данной статье мы рассмотрели результаты оперативного лечения солитарных метастазов в позвоночнике у серии пациентов с опухолями различной первичной локализации. Мы оценили функциональный исход, общую и безрецидивную выживаемость после лечения. Полученные сведения сопоставили с данными литературы.



Рис. 1. Дизайн исследования

Материалы и методы

В статье представлены результаты ретроспективного многоцентрового исследования серии случаев. Сбор данных проходил на базах Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Набор пациентов происходил в 2005–2021 гг. В исследование включены пациенты (1) старше 18 лет с онкологической патологией и (2) метастатическим поражением позвоночника (3) при условии солитарного характера метастаза (т. е. единственный очаг в позвоночнике), (4) проходившие хирургическое вмешательство с резекцией опухоли. Критерии исключения: наличие метастазов в других органах и системах, операция без метастазэктомии (рис. 1).

Из медицинской документации собирали такие сведения о пациентах, как пол, возраст, первичный онкологический диагноз, характеристика опухоли по международной классификации TNM, данные о проведенном лечении основного заболевания. Также учитывали локализацию и характер метастазов на основании описания методов визуализации (МРТ, КТ, остеосцинтиграфия). Распространение опухоли оценивали по классификации Tomita [9]. У больных оценивали жалобы на момент госпитализации (в том числе, интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале — VAS), соматический и неврологический статус. Тяжесть повреждения нервных структур оценивали по шкале ASIA AIS [10]. Учитывали комплексную функциональную оценку по индексу Карновского, риску анестезиологического пособия ASA.

Всем пациентам выполнялось тотальное удаление опухоли вместе с пораженным позвонком единым блоком (en bloc спондилэктомию). После спондилэктомии проводилось замещение дефекта тела позвонка межтеловым имплантатом и инструментальная реконструкция позвоночника транспедикулярной системой фиксации. На грудном отделе оперативное вмешательство выполнялось только из заднего доступа, на поясничном отделе позвоночника операция проходила в два этапа: из заднего и переднего доступов. Все операции проводились одной бригадой хирургов. За период госпитализации отслеживались краткосрочные послеоперационные осложнения. Осложнениями считали случаи, которые требовали специфического лечения.

Исходы лечения получены при контрольном осмотре и путем телефонного опроса больных и их родственников. Основными показателями являлись общая выживаемость и выживаемость без локального рецидива. Общую выживаемость оценивали от момента оперативного вмешательства на позвоночнике до летального исхода или последнего контрольного наблюдения. Выживаемость без локального рецидива определяли, как время от операции до диагностики рецидива на основании инструментальных методов исследования. Также отслеживали наличие отдаленных послеоперационных осложнений и функциональный результат в виде способности больного к самостоятельному передвижению (степень восстановления неврологического статуса).

Для анализа данных использовали язык R версии 4.1.2, среду разработки RStudio в сочетании с библиотеками Rmisc, psych и survminer. Для описательной статистики применяли табличное и графическое агрегирование данных. Для оценки выживаемости всех пациентов использовали метод Каплана—Мейера и регрессию Кокса.

Таблица 1. Сводная таблица основных исходных данных и результатов лечения пациентов, включенных в исследование

№	Пол, возраст (лет)	Первичная опухоль	Лечение основного заболевания	Тип очага и время до метастазирования (мес)	Локализация и характер поражения	Индекс Карновского/ASIA AIS	Операция	Адьювантное лечение	Исход лечения
1	Ж, 55	Рак молочной железы, T1N0M0	Операция, лекарственная терапия при прогрессировании, ДЛТ	Метахронный, 98	Th1/Tomita 4	40%/C	Спондилэктомия Th1, фиксация C6–C7–Th2–Th3	Гормональная, бифосфонаты	Жив 29 мес. Нестабильность имплантов (миграция меша). Пациент передвигается самостоятельно
2	Ж, 31	Лейомиосаркома голени, T2N0M0	Операция, лекарственная терапия	Метахронный, 7	L5/Tomita 5	60%/D	Спондилэктомия L5, фиксация L3–L4–S1–S2–Ilium	Нет	Пациент скончался спустя 4 мес после операции. Пациент передвигался самостоятельно
3	М, 59	Рак почки, TхNхM0	Операция, лекарственная терапия при прогрессировании	Метахронный, 19	Th1/Tomita 5	70%/E	Спондилэктомия Th12, фиксация Th9–Th10–Th11–L1–L2	Таргетная терапия	Рецидив спустя 5 мес с развитием пареза. Пациент скончался спустя 24 мес после операции
4	Ж, 51	Рак молочной железы, T4N1M1	Операция, лекарственная терапия, бифосфонаты	Синхронный, 0	Th5/Tomita 4	70%/E	Спондилэктомия Th5, фиксация Th3–Th4–Th6–Th7–Th8	Нет	Жив 57 мес. Пациент передвигается самостоятельно
5	Ж, 61	Рак почки, T1N0M0	Операция	Метахронный, 39	L2/Tomita 4	70%/E	Спондилэктомия L2, фиксация Th12–L1–L3–L4	Нет	Рецидив спустя 15 мес. На момент контроля пациент жив 57 мес. Пациент передвигается самостоятельно
6	Ж, 42	Рак молочной железы, T4N2M0	Операция, тамоксифен, ДЛТ, бифосфонаты	Метахронный, 17	Th12/Tomita 4	50%/D	Спондилэктомия Th12, фиксация Th10–Th11–L1–L2	Гормональная, бифосфонаты	Пациент скончался спустя 11 мес после операции вследствие прогрессирования заболевания. Пациент передвигался самостоятельно
7	Ж, 40	Рак легкого, T1N0M0	Операция, лекарственная терапия при прогрессировании	Метахронный, 18	Th3/Tomita 4	70%/E	Спондилэктомия Th3, фиксация Th1–Th2–Th4–Th5	Лучевая терапия по поводу локального рецидива	Рецидив спустя 33 мес. На момент контроля пациент жив 45 мес. Пациент передвигается самостоятельно

Примечание: Ж — женский; М — мужской; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; ASIA AIS — класс тяжести неврологического повреждения.

Результаты

В исследование включены 7 больных, которые проходили лечение в период с 2016 по 2019 г. Сводные данные о поле, возрасте, характеристике первичной опухоли, функциональном статусе больных, характеристике метастатического очага и результаты лечения представлены в табл. 1.

Характеристика больных. Возраст больных варьировал в пределах от 31 до 61 года, значение медианы — 51 год. Первичная опухоль в трех случаях была представлена раком молочной железы, в двух случаях — раком почки, в одном случае — раком легкого, в одном случае — лейомиосаркомой голени. Только у одного пациента (№ 4) на момент постановки основного диагноза уже имелся метастаз в позвоночник. У остальных пациентов были солитарные метастазы. Время от первичного диагноза до выявления метастазов варьировало в широких пределах от 0 до 98 мес, в среднем 28,2 (95% ДИ — 2,3–58,7). У

5 больных метастазы были выявлены в грудном отделе позвоночника, у двоих — в поясничном. Во всех случаях опухоль распространялась внутриканально в эпидуральное пространство. У 2 пациентов присутствовал паравертебральный компонент.

Лечение до операции на позвоночнике. Во всех случаях в качестве лечения первичной опухоли пациенты подверглись оперативному вмешательству. В ряде случаев применялась различные виды лекарственной терапии: химиотерапия, таргетная, гормональная терапия. У одного больного после прогрессирования проведена дистанционная лучевая терапия на область первичного очага. Двое больных после прогрессирования получали остеомодифицирующую терапию золедроновой кислотой.

Предоперационный статус. Основной жалобой был болевой синдром с локализацией, соответствующей уровню поражения. Оценка физического статуса по ASA у всех больных составила от 1 до 2. Снижения силы верхних

конечностей не наблюдалось ни у кого, у трех больных отмечено снижение силы в нижних конечностях. Нарушений функции со стороны тазовых органов не отмечалось. Патологические рефлексы не определялись ни у кого, чувствительность в конечностях сохранялась у всех больных. Все могли передвигаться самостоятельно, только одному больному требовалась дополнительная опора. Оценка локальной боли в спине по VAS составила в среднем 6,9 (95% ДИ 5,1–8,6), для боли в конечности — 5,2 (95% ДИ 2,0–8,4). У большинства наблюдали умеренное снижение функционального статуса — ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости (индекс Карновского — 61,4%; 95% ДИ 50,2–72,6).

Хирургическое лечение. Всем больным выполнена en bloc спондилэктомия (рис. 2). Реконструкция проводилась путем замещения передней опорной колонны межтеловым имплантом с транспедикулярной фиксацией в конфигурации 2–3 уровня выше, 2–3 уровня ниже. Длительность операций составляла от 150 до 420 мин, в среднем — 270 (95% ДИ 191–348), кровопотеря составила в среднем 1128 (95% ДИ 640–1617) мл.

Срок госпитализации составил от 6 до 23 сут, в среднем — 13,7 (95% ДИ 8,7–18,7). Послеоперационных осложнений за период госпитализации ни у одного из больных не наблюдалось. В одном случае у больной 55 лет через 7 мес после операции выявили нестабильность межтелового меша с передней миграцией импланта.

Исходы лечения. 4 из 7 пациентов живы на момент оценки результатов (рис. 3). У 3 пациентов выявили локальный рецидив в зоне операции (рис. 4). В отдаленном периоде у большинства отмечается удовлетворительный функциональный результат: способность к самостоятельному передвижению сохранилась у 6 больных, у одного больного развился неврологический дефицит на фоне локального рецидива опухоли. Минимальная выживаемость составила 4 мес, максимальная — 57 на момент последнего общения с больным, при этом 1-летняя выживаемость составила 71,4%, 2-летняя и 3-летняя выживаемость составили 53,6%. Минимальная безрецидивная выживаемость составила 4 мес, максимальная — 57, вместе с тем 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 83,4%, 2-летняя — 62,5%, 3-летняя — 31,2%.



Рис. 2. Женщина 42 лет, рак правой молочной железы T4N2M0, состояние после неoadъювантной химиотерапии, радикальной мастэктомии, лучевой терапии, гормональной терапии. а — через 17 мес прогрессирование: метастатическое поражение Th12; б — состояние после en bloc спондилэктомии на уровне Th12

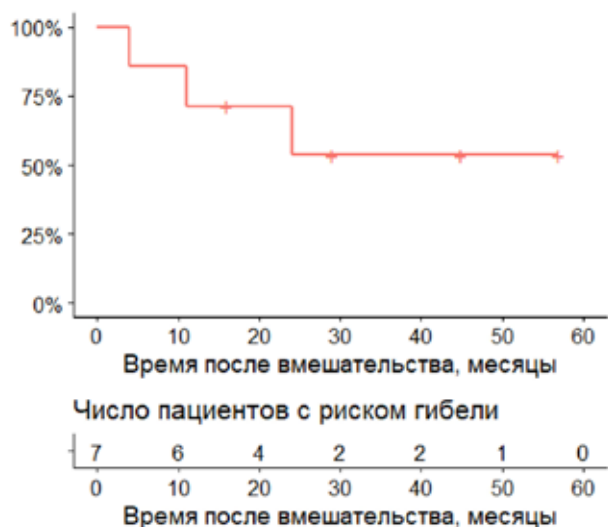


Рис. 3. Общая выживаемость больных после en bloc спондилэктомии

Адьювантная терапия. Послеоперационную лекарственную терапию получали 3 из 7 пациентов. У одного из этих пациентов (рак почки) развился локальный рецидив. Влияние адьювантной терапии после операции на позвоночнике на общую выживаемость оценили с помощью регрессионной модели Кокса. Полученные результаты (коэффициент риска=1,02, стандартное отклонение коэффициента=1,24, $p=0,99$) не позволяют судить о значимости адьювантного лечения в улучшении продолжительности жизни у пациентов после метастазэктомии солитарных очагов в позвоночнике.

Обсуждение

Хирургические вмешательства по поводу метастатического поражения позвоночника носят паллиативный характер и направлены на устранение таких состояний как выраженный болевой синдром, неврологический дефицит, нестабильность позвоночника и патологические переломы. Однако, с момента разработки К. Tomita и соавт. процедуры en bloc спондилэктомии [11], в литературе начали появляться данные о том, что метастазэктомия помимо паллиативного эффекта, может увеличить продолжительность жизни пациентов, а также существенно снизить риск локального рецидива [12–14].

В табл. 2 представлены результаты нескольких исследований в которых проводили метастазэктомию солитарных очагов в позвоночнике. Общая 1-летняя выживаемость в клинических сериях варьировалась от 75 до 100%, 2-летняя — от 59,4 до 100%. Локальный рецидив наблюдался в 0 — 21,9% случаев. В текущем исследовании 1-летняя выживаемость составила 71,4%, 2-летняя — 53,6 %. Рецидив

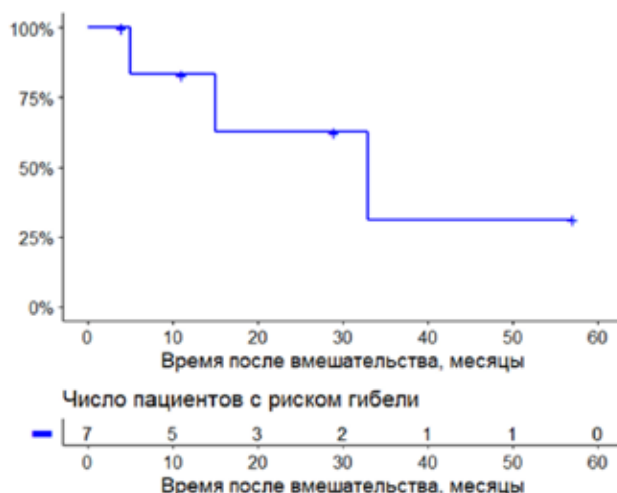


Рис. 4. Выживаемость без локального рецидива у больных после en bloc спондилэктомии

случился у 42,9% пациентов. Наши показатели одни из самых низких по сравнению с представленной литературой. По всей видимости такое несоответствие связано с особенностями отбора пациентов на оперативное вмешательство и с характеристикой опухолевых очагов. Так, по нашему опыту, на операцию попадают преимущественно пациенты с солитарными метастазами у которых отсутствует альтернатива в виде эффективной лекарственной или лучевой терапии. Опухоль может быть потенциально резистентна к лекарственной терапии или давать плохой ответ. При развитии неврологической симптоматики маршрутизация больного для проведения лечения затруднена. А стереотаксическая лучевая терапия противопоказана при выраженном локальном распространении опухолевого процесса с угрозой патологического перелома.

Важно отметить, что у всех наших пациентов имелся экстраоссальный компонент опухоли, распространяющийся внутрь позвоночного канала. Рост опухоли вдоль задней продольной связки — наиболее частый путь распространения на соседние позвонки и причина локального рецидива [15]. Метастазэктомия подразумевает максимальную хирургическую радикальность. Однако, применительно к опухолям позвоночника, проведение радикальных вмешательств ограничено из-за наличия сплошного эпидурального пространства, простирающегося от черепа до крестца. Кроме того, если новообразование поражает позвонок тотально, включая тело, дугу и отростки, в такой ситуации отсутствует «безопасное окно» из здоровых тканей. При сохранении содержимого позвоночного канала удаление опухоли приведет к намеренной трансгрессии [16].

Таблица 2. Исследования, в которых сообщается о результатах метастазэктомии в позвоночнике

Автор	Количество пациентов с метастазэктомией	Первичная патология	Пациенты с адъювантной терапией	Процент пациентов с локальными рецидивами	Общая выживаемость 1-/2-летняя
Sakaura и соавт. 2004 [8]	12	Рак молочной железы (33,3%), рак почки (25,0%), рак щитовидной железы (25,0%), рак легкого (8,3%)	10 (83,0%)	2 (16%)	91,7%/66,7%
Melcher и соавт. 2006 [27]	12	Рак почки (33,3%), рак молочной железы (25,0%), лейомиосаркома (16,7%), семинома, тератома и шваннома (по 8,3%)	4 (33,0%)	0%	91,7%/83,4%
Liljenqvist и соавт. 2008 [28]	8	Рак почки (37,5%), остеосаркома (25,0%), саркома Юинга (12,5%), хондросаркома и параганглиома	3 (37,5%)	Не уточняется	75,0%/62,5%
Li и соавт. 2009 [29]	27	Рак почки (70,1%), рак легкого (7,4%), рак молочной железы (3,7%) и другие (18,8%)	Не уточняется	7 (21,9%)	78,1%/59,4%
Kawahara и соавт. 2010 [13]	4	Рак молочной железы (50%), рак почки (25%), липосаркома (25%)	Не уточняется	0%	75,0%/75,0%
Kato и соавт. 2016 [30]	20	Рак щитовидной железы	Не уточняется	1 (5,0%)	100,0%/100,0%
Kato и соавт. 2016 [6]	36	Почечно-клеточный рак	Не уточняется	0%	91,7%/86,1%
Текущее исследование	7	Рак молочной железы (42,9%), рак почки (28,6%), рак легкого (14,3%), лейомиосаркома (14,3%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)	71,4%/53,6%

Остановимся подробно на оценке влияния на общую выживаемость. Не во всех источниках отношение к методу метастазэктомии, как к варианту лечения однозначно. Накопившиеся сведения ставят под вопрос влияние данного варианта лечения на выживаемость больных. Критика строится на том, что данные в поддержку метастазэктомии основаны в большей степени на ретроспективных исследованиях со слабой доказательной базой. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование не выявило улучшения выживаемости и качества жизни после метастазэктомии из легких при колоректальном раке. Пациенты контрольной группы жили так же долго, как и те, кто перенес метастазэктомию [17]. Авторы сделали вывод, что, по-видимому разница в выживаемости обусловлена отбором пациентов. Польза от метастазэктомии из печени также может быть не такой очевидной, поскольку мнение об эффективности вновь базируется преимущественно на ретроспективных данных [18]. Вместе с тем, рандомизированные контролируемые исследования, в которых тестировалось локальное лечение метастазов в печени при помощи радиочастотной абляции и стереотаксической лучевой терапии показали более высокую, чем предполагалось, выживаемость пациентов [19, 20].

По прошествии времени мы понимаем, что при метастатическом поражении позвоночника значение метастазэктомии для выживаемости противоречиво. С одной стороны, несмотря на данные литературы, наши собственные резуль-

таты не показали влияния метастазэктомии на выживаемость при метастазах рака почки [21]. С другой стороны, мы наблюдаем очевидный прогресс в области методов системной терапии. И это приводит к тому, что большее количество пациентов с метастазами в позвоночнике живут дольше. Данное утверждение подтверждает работа E. Wright и соавт., которая продемонстрировала, что выживаемость пациентов с течением времени увеличивается при отсутствии изменений в хирургической технике [22].

В медицине может быть как продвижение вперед, так и отступление назад. Радикальная мастэктомия была стандартом лечения длительное время, пока исследования не изменили мнение хирургов [23, 24]. Радикализм иногда выходит за рамки чистой пользы для пациента. Частота осложнений у пациентов, перенесших en bloc спондилэктомию остается относительно высокой (39,7% больших и 27,4% малых осложнений) [25]. В этой связи при солитарных метастазах привлекательно снова обратить свой взор в сторону комбинированного лечения. По данным J. Zheng и соавт. гибридная терапия (хирургическая сепарация в комбинации со стереотаксической лучевой терапией) обеспечивает сопоставимые результаты с en bloc спондилэктомией при меньшей травматичности [26].

Выводы текущего исследования не должны парализовать процесс принятия решения при выборе стратегии лечения, так как у нас имеются значительные ограничения в размере выборки. Метастазэктомия может быть выбором лечения

при возможности и безальтернативности. Однако, мы поддерживаем парадигму «лучше меньше да лучше» для пациентов с метастатическим процессом.

Заключение

Наша серия клинических наблюдений не позволяет утверждать, что метастазэктомия солитарных очагов в позвоночнике может приводить к излечению больного или длительной ремиссии заболевания. Солитарный характер метастатического процесса является клиническим понятием и имеет опосредованное значение к биологическому поведению опухоли. Показания к en bloc спондилэктомии метастазов в позвоночнике следует рассматривать с позиции оценки эффективности других вариантов локального контроля роста опухоли.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михнин А.Е., Ван Тин, Дубинина Т.В. и др. Изолированные легочные метастазы: эволюция технологий лечения // Вопросы онкологии. 2019;65:645–652 [Mihnin AE, Wang Ting, Dubinina TV et al. Isolated pulmonary metastases: evolution of the treatment technologies // *Voprosy onkologii*. 2019;65:645–652 (In Russ.)].
2. Воздвиженский М.О. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов колоректального рака в печень // Вопросы онкологии. 2012;58 [Vozdvizhenskij MO. Modern approaches to surgical treatment of colorectal cancer metastases in the liver // *Voprosy onkologii*. 2012; 58 (In Russ.)].
3. Orlandi A, Pontolillo L, Mele C et al. Liver Metastasectomy for Metastatic Breast Cancer Patients: A Single Institution Retrospective Analysis // *J Pers Med*. 2021;11:187. doi:10.3390/jpm11030187
4. Wewel JT, O'Toole JE. Epidemiology of spinal cord and column tumors // *Neuro-Oncol Pract*. 2020;7:i5–i9. doi:10.1093/nop/npaa046
5. Заборовский Н.С., Пташников Д.А., Топузов Э.Э. и др. Эпидемиология опухолей позвоночника у пациентов, получивших специализированную ортопедическую помощь // Травматология и ортопедия России. 2019;25:104–112. doi:10.21823/2311-2905-2019-25-1-104-112 [Zaborovskij NS, Ptashnikov DA, Topuzov EE et al. Spine tumor epidemiology in patients who underwent orthopaedic surgery // *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2019;25:104–112 (In Russ.)]. doi:10.21823/2311-2905-2019-25-1-104-112
6. Kato S, Murakami H, Demura S et al. Spinal metastasectomy of renal cell carcinoma: A 16-year single center experience with a minimum 3-year follow-up: Spinal Metastasectomy of Renal Cancer // *J Surg Oncol*. 2016;113:587–592. <https://doi.org/10.1002/jso.24186>
7. Sundaresan N, Rothman A, Manhart K, Kelliher K (2002) Surgery for Solitary Metastases of the Spine: Rationale and Results of Treatment. *Spine* 27:1802–1806
8. Sakaura H, Hosono N, Mukai Y et al. Outcome of Total En Bloc Spondylectomy for Solitary Metastasis of the Thoracolumbar Spine // *J Spinal Disord Tech*. 2004;17:297–300. doi:10.1097/01.bsd.0000096269.75373.9b
9. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T et al. Surgical strategy for spinal metastases // *Spine*. 2001;26:298–306. doi:10.1097/00007632-200102010-00016
10. Виссарионов С.В., Баиндурашвили А.Г., Крюкова И. Международные стандарты неврологической классификации травмы спинного мозга (шкала ASIA/ISNCSCI, пересмотр 2015 г.) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2016;4:67–72 [Vissarionov SV, Baidurashvili AG, Kryukova I (2016) International standards for neurological classification of spinal cord injuries (asia/isncsci scale, revised 2015) // *Ortopediya travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2016;4:67–72 (In Russ.)].
11. Tomita K, Kawahara N, Baba H et al. Total en bloc spondylectomy for solitary spinal metastases // *Int Orthop*. 1994;18:291–298. doi:10.1007/BF00180229
12. Boriani S, Gasbarrini A, Bandiera S et al. En Bloc Resections in the Spine: The Experience of 220 Patients During 25 Years // *World Neurosurg*. 2017;98:217–229. doi:10.1016/j.wneu.2016.10.086
13. Kawahara N, Tomita K, Murakami H, Demura S. Total En Bloc Spondylectomy for Spinal Tumors: Surgical Techniques and Related Basic Background // *Orthop Clin North Am*. 2009;40:47–63. doi:10.1016/j.ocl.2008.09.004
14. Kato S, Murakami H, Demura S et al. (2013) More Than 10-Year Follow-Up After Total En Bloc Spondylectomy for Spinal Tumors // *Ann Surg Oncol*. 2013;21. doi:10.1245/s10434-013-3333-7
15. Sasagawa T, Kawahara N, Murakami H et al. The route of metastatic vertebral tumors extending to the adjacent vertebral body: a histological study // *J Orthop Sci*. 2011;16:203–211. doi:10.1007/s00776-011-0031-9
16. Заборовский Н.С., Пташников Д.А., Михайлов Д.А. и др. Онкологические принципы в хирургии опухолей позвоночника // Хирургия позвоночника. 2021;18. doi:10.14531/ss2021.2.64-72 [Zaborovskij NS, Ptashnikov DA, Mihajlov DA et al. (2021) Oncological principles in spinal tumor surgery // *Hirurgiya Pozvonochnika*. 2021;18 (In Russ.)]. doi:10.14531/ss2021.2.64-72
17. Treasure T, Farewell V, Macbeth F et al. The Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer cohort study: Analysis of case selection, risk factors and survival in a prospective observational study of 512 patients // *Colorectal Dis*. 2021;23:1793–1803. doi:10.1111/codi.15651
18. Wei AC, Jarnagin WR. Questioning Why More Patients With Colorectal Liver Metastases Are Not Referred for Metastasectomy // *JAMA Surg*. 2020;155:909–910. doi:10.1001/jamasurg.2020.1460
19. Palma DA, Olson R, Harrow S et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial // *Lancet Lond Engl*. 2019;393:2051–2058. doi:10.1016/S0140-6736(18)32487-5

20. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial // *J Natl Cancer Inst.* 2017;109. doi:10.1093/jnci/djx015
21. Ptashnikov D, Zaborovskii N, Kostrickii S et al. Metastasectomy and Targeted Therapy for Patients With Spinal Metastases of Renal Cell Carcinoma // *Int J Spine Surg.* 2020;14:982–988. doi:10.14444/7147
22. Wright E, Ricciardi F, Arts M et al. Metastatic Spine Tumor Epidemiology: Comparison of Trends in Surgery Across Two Decades and Three Continents // *World Neurosurg.* 2018;114:e809–e817. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.091
23. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer // *N Engl J Med.* 2002;347:1227–1232. doi:10.1056/NEJMoa020989
24. Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B et al. Evolution of radical mastectomy for breast cancer // *J Med Life.* 2016;9:183–186.
25. Demura S, Kato S, Shinmura K et al. Perioperative complications of total en bloc spondylectomy for spinal tumours // *Bone Jt J.* 2021;103-B:976–983. doi:10.1302/0301-620X.103B5.BJJ-2020-1777.R1
26. Zheng J, Wu L, Shi J et al. Hybrid therapy versus Total En Bloc Spondylectomy in the treatment of Solitary Radioresistant Spinal Metastases A propensity score-matched analysis // *In Review.* 2021.
27. Melcher I, Disch AC, Khodadadyan-Klostermann C et al. Primary malignant bone tumors and solitary metastases of the thoracolumbar spine: results by management with total en bloc spondylectomy // *Eur Spine J.* 2007;16:1193–1202. doi:10.1007/s00586-006-0295-5
28. Liljenqvist U, Lerner T, Halm H et al. En bloc spondylectomy in malignant tumors of the spine // *Eur Spine J.* 2008;17:600–609. doi:10.1007/s00586-008-0599-8
29. Li H, Gasbarrini A, Cappuccio M et al. Outcome of excisional surgeries for the patients with spinal metastases // *Eur Spine J.* 2009;18:1423–1430. doi:10.1007/s00586-009-1111-9
30. Kato S, Murakami H, Demura S et al. The impact of complete surgical resection of spinal metastases on the survival of patients with thyroid cancer // *Cancer Med.* 2016;5:2343–2349. doi:10.1002/cam4.823

Поступила в редакцию 27.01.2022 г.

N.S. Zaborovskii^{1,2}, A.A. Trofimov², I.S. Lykov³, I.M. Mikajlov¹, D.A. Mikhaylov¹, O.A. Smekalenkov¹, S.V. Masevnin¹, T.A. Mashenkova³, A.V. Mysova³, M.S. Bogomaz³, V.I. Shabinskaya⁴, E.V. Levchenko⁴, D.A. Ptashnikov^{1,5}

En bloc spondylectomy for solitary spinal metastases: A case series analysis and literature review

¹ Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, St Petersburg

² Saint Petersburg University, the Russian Federation

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, the Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, St Petersburg, the Russian Federation

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, the Russian Federation

Introduction. Despite the growing efficacy of system therapy, surgical metastasectomy is increasingly carried out in order to cure metastatic lesions of different organs. In this paper will be considered results of the surgical treatment of spinal solitary metastases using en bloc spondylectomy within a group of patients with different primary tumors. Obtained data will be compared to data from literature.

Methods. This is a retrospective multicentre case-series study. Inclusion of patients was held during the period of time from January 2005 to January 2021. Patients with solitary spinal metastasis, undergoing en bloc spondylectomy were included. Variety of functional parameters and features of the tumor in each case were evaluated. Treatment outcomes were evaluated during follow-up in person or by phone, for each patient. Common and recurrence-free survival rate was calculated.

Results. 7 patients that had been treated. In the majority of cases there was moderate decrease of functional status — physical activity was limited by retention of complete independence in self care (Karnofsky index — 61.4% (95% CI 50.2–72.6)). All patients underwent en bloc spondylectomy of the affected vertebra. No postoperative complications during hospital stay were observed. General 1-year survival rate had a value of 71.4%, 2- and 3-year survival rate was 53.6%, 1-year recurrence-free survival rate had a value of 83.4%, 2-year — 62.5% and 3-year recurrence-free survival rate was 31.2%.

Conclusion. Our series does not permit to state that metastasectomy of solitary spinal metastases leads to cure or long-term remission. Indications to the en bloc spondylectomy should be observed from the position of efficacy evaluation of other local control variants of tumor growth.

Key words: spine, solitary metastasis, metastasectomy, overall survival, local recurrence

Сведения об авторах

Заборовский Никита Сергеевич, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения нейроортопедии и костной онкологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8, ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, n.zaborovskii@yandex.ru

Трофимов Алексей Анореевич, студент ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, aatroff@gmail.com

Лыков Илья Сергеевич, студент ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Lis3108@mail.ru

Микайлов Илгин Мугадасович, канд. мед. наук, лаборант-исследователь отделения Нейроортопедии и костной онкологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8, mim17@mail.ru

Михайлов Дмитрий Аркадьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения Нейроортопедии и костной онкологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8, dim.m.a@mail.ru

Смекаленков Олег Анатольевич, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения Нейроортопедии и костной онкологии, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8, drsmekalenkov@mail.ru

Масевнин Сергей Владимирович, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения Нейроортопедии и костной онкологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8, drmasevnin@gmail.com

Машенкова Татьяна Андреевна, студент ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, M.t.mashenkova@gmail.com

Мысова Анастасия Владимировна, студент ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, n.mysowa2012@yandex.ru

Богомаз Марина Сергеевна, студент ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, marrphin@yandex.ru

Шабинская Виктория Игоревна, методист методического аккредитационно-симуляционного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, anilarline@gmail.com

Левченко Евгений Владимирович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, заведующий торакальным хирургическим и научным отделом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, onco.lev@gmail.com

Пташников Дмитрий Александрович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения Нейроортопедии и костной онкологии, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8, заведующий кафедры «Ортопедии и травматологии с курсом ВПХ» ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная 41, drptashnikov@yandex.ru

Zaborovskii Nikita, Cand. Med. Sci., junior researcher, Section of Neuroorthopedics and Skeletal Oncology, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, 8 Akademika Bajkova Str., Saint-Petersburg, 195427, Russia, Assistant at the Department of General Surgery, Saint Petersburg University, 7–9 University quay, Saint-Petersburg, 199034, Russia, n.zaborovskii@yandex.ru

Trofimov Aleksej, student at Saint Petersburg University, 7–9 University quay, Saint-Petersburg, 199034, Russia, aatroff@gmail.com

Lykov Il'ya, student at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg, 197022, Russia, Lis3108@mail.ru

Mikajlov Ilkin, Cand. Med. Sci., laboratory assistant, Section of Neuroorthopedics and Skeletal Oncology, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, 8 Akademika Bajkova Str., Saint-Petersburg, 195427, Russia, mim17@mail.ru

Mikhaylov Dmitrii, Cand. Med. Sci., researcher, Section of Neuroorthopedics and Skeletal Oncology, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, 8 Akademika Bajkova Str., Saint-Petersburg, 195427, Russia, dim.m.a@mail.ru

Smekalenkov Oleg, Cand. Med. Sci., junior researcher, Section of Neuroorthopedics and Skeletal Oncology, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, 8 Akademika Bajkova Str., Saint-Petersburg, 195427, Russia, drsmekalenkov@mail.ru

Masevnin Sergei, Cand. Med. Sci., junior researcher, Section of Neuroorthopedics and Skeletal Oncology, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, 8 Akademika Bajkova Str., Saint-Petersburg, 195427, Russia, drmasevnin@gmail.com

Mashenkova Tat'yana, student at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg, 197022, Russia, M.t.mashenkova@gmail.com

Mysova Anastasiya, student at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg, 197022, Russia, n.mysowa2012@yandex.ru

Bogomaz Marina, student at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg, 197022, Russia, marrphin@yandex.ru

Shabinskaya Viktoriia, Methodist at National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, 68 Leningradskaya Str., Saint Petersburg, Pesochnyj village, 174644, Russia, anilarline@gmail.com

Levchenko Evgeny, Doctor of Medicine, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief of Thoracic Surgery and Science Department National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, 68 Leningradskaya Str., Saint Petersburg, Pesochnyj village, 174644, Russia, onco.lev@gmail.com

Ptashnikov Dmitrii, Doctor of Medicine, Professor, Chief of Section of Neuroorthopedics and Skeletal Oncology, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden, 8 Akademika Bajkova Str., Saint-Petersburg, 195427, Russia, Chief of Orthopedics and Traumatology Department at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, 191015, Russia, drptashnikov@yandex.ru

*А.И. Арсеньев^{1,2}, С.В. Канаев¹, С.Н. Новиков¹, А.А. Барчук¹, О.И. Пономарева¹,
Ф.Е. Антипов¹, Ю.О. Мережко¹, А.Ю. Зозуля¹, Ю.С. Мельник¹, А.О. Нефедов³,
С.А. Тарков¹, Н.Ю. Аристидов^{1,2}*

Стереотаксическая лучевая терапия в лечении первичных и метастатических опухолевых поражений позвоночника

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

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

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

В обзорной статье проведен анализ данных литературы и изложены современные представления о возможности, безопасности и эффективности проведения стереотаксической лучевой терапии больным с первичными (4–6%) и метастатическими (94–96%) опухолевыми поражениями позвоночника с учётом характера и степени распространения процесса, общесоматического и функционального статуса. Локальный контроль в течении 1 года при первичном (*de novo*) лечении пациентов составляет более 80%, при послеоперационном стереотаксическом облучении — 85–89%, при *salvage*-терапии — 66–92%, в качестве альтернативы хирургической декомпрессии — 80–84%, при радиорезистентных метастазах — 83–85%. Противоболевой эффект достигает 65–79% при *salvage*-терапии и 92–100% в остальных случаях. Может использоваться как облучение 16–24 Гр за 1 фракцию, так и фракционированные режимы 20–25–30 Гр за 2–3–5 фракций. Среди наиболее значимых осложнений метода — компрессионные переломы тел позвонков (11–39%) и миелопатия (1–5%). Показано, что решающую роль для успешного лечения играет тщательный отбор пациентов и использование современных, высокотехнологичных методик планирования. Особое значение имеет возможность проведения стереотаксической лучевой терапии у больных, которым ранее уже проводилось облучение. Метод значительно расширяет диапазон оказания специализированной помощи онкологическим больным, позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить её качество. Продолжается изучение преимуществ различных режимов фракционирования, значениях доз за фракцию. Методика требует высокой квалификации и достаточного опыта от медицинского персонала, а также полноценной оснащённости клиники диагностической и радиотерапевтической аппаратурой. Оптимизация методов

лечения опухолевых поражений позвоночника является одним из приоритетных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: первичные и метастатические опухолевые поражения позвоночника, стереотаксическая лучевая терапия, предписанные дозы, лучевые реакции и осложнения, локальный контроль, местное прогрессирование, дозовые ограничения

Введение

Опухолевые поражения позвоночника — широкое понятие, включающее в себя первичные и метастатические новообразования. На первичные опухоли (костной ткани позвоночного столба, интрадурально-экстрамедуллярные и интрамедуллярные) приходится только 4–6% всех новообразований, чаще они встречаются у детей. Поражение спинного мозга чаще отмечается при расположении первичной опухоли внутри позвоночного канала (65%), реже — в телах позвонков (10%), либо при новообразованиях собственно спинного мозга (10%). Метастатические поражения преобладают среди опухолевых процессов в позвоночнике и эпидуральном пространстве (94–96%), довольно часто сопровождаясь риском непосредственного, либо компрессионного повреждения спинного мозга. Среди всех отдаленных метастазов позвоночника является излюбленной мишенью — более 70% всех очагов. Большинство злокачественных новообразований (ЗН) могут метастазировать в позвоночник, но среди неоспоримых лидеров — рак молочной железы, легких и предстательной железы. На разных этапах эволюции опухолей метастазы в позвоночнике обнаруживаются у 40% больных, а по данным аутопсии микроскопические поражения достигают 90% у всех больных ЗН.

Течение заболевания при опухолевых поражениях позвоночника может быть от бессимптомного до тяжелых нарушений функции тазовых органов, парезов и параличей. Самое частое проявление — болевой синдром разной интенсивности [1–3]. Нередко возникают серьезные осложнения: патологические переломы, гиперкальциемия, опухолевая эпидуральная компрессия спинного мозга, синдром Брауна-Секварда (Brown-Séquard): ипсилатеральная двигательная недостаточность и нарушения мелкой моторики, контралатеральные нарушения болевой и температурной чувствительности.

В течение долгого времени для лечения метастазов в позвоночнике использовалась стандартная (conventional external beam radiation therapy — ДЛТ) дистанционная лучевая терапия (ЛТ), обычно в диапазоне 20–30 Гр за 5–10 фракций, в основном с противоболевой целью [3, 4]. В настоящее время у симптоматических пациентов, которым не требуется хирургическое вмешательство, одним из стандартов остается ДЛТ, однако локальный контроль (ЛК) и рецидивы болевого синдрома возникают у 60–80%, а эффект нередко развивается лишь через 2–3 нед после лечения, особенно при радиорезистентных опухолях.

В последнее время фокус радиационной онкологии сместился в сторону попыток доставки к мишени оптимально высоких, часто радикальных, биологически эффективных доз (БЭД), с конформным распределением, высоким градиентом падения дозы и визуальным контролем процесса облучения (IGRT — image guided radiation therapy). Этот метод известен как стереотаксическая радиотерапия (СТЛТ, stereotactic body radiation therapy). Обозначение «body — тело» в этом термине акцентирует экстракраниальный характер облучения, поскольку изначально метод был создан для лечения опухолевых поражений головного мозга [4]. Использование СТЛТ при опухолях позвоночника было начато существенно позже, чем при очаговых поражениях печени и легких, в связи с необходимостью обеспечения высокого градиента падения дозы в диапазоне 10–20% на миллиметр и точности доставки в 1–2 мм. Первыми СТЛТ для лечения метастазов в позвоночнике описали А.Д. Hamilton и соавт. (1995 г.) [5]. В настоящее время метод уже включен в рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и в отечественные рекомендации.

Локальный контроль после СТЛТ метастазов в позвоночнике колеблется от 80 до 100%, а при ДЛТ 80–86% для немассивных метастазов, резко снижаясь до 46% для поражений большого объема (bulky lesions) [6, 7]. Несомненным преимуществом СТЛТ является высокая скорость

достижения локального контроля (ЛК) и статистически значимое увеличение выживаемости больных [4].

Основным методом лечения большинства первичных опухолей позвоночника является хирургический с максимально возможным удалением опухолевой ткани и последующей стандартной радиотерапией (ДЛТ). Для интрамедуллярных опухолей гипофракционированная ЛТ используется редко, так как мишень находится внутри спинного мозга, что затрудняет доставку оптимальной дозы в опухоль, и сопровождается высоким риском постлучевой миелопатии. Следует признать, что соотношение риска и пользы (risk–benefit ratio) при использовании СТЛТ в лечении первичных опухолей позвоночника — менингиом, шванном и злокачественных опухолей спинного мозга (глиобластома, эпендимома и метастазы) в сравнении с проведением облучения со стандартным фракционированием в достаточной степени не изучено.

Одной из главных проблем при опухолевых поражениях позвоночника является возможное развитие его нестабильности, компрессионных переломов (Vertebral Compression Fracture — КПП) и повреждений спинного мозга — осложнений, которые необходимо своевременно выявлять, адекватно оценивать и устранять. Существует надежная и эффективная в использовании шкала опухолевой нестабильности позвоночника (Spinal Instability Neoplastic Score — SINS) при определении лечебной тактики мультидисциплинарной командой, в которую входят хирурги, рентгенологи и радиационные онкологи. Согласно предлагаемой классификации все больные стратифицируются в 3 группы: 1) стабильные (0–6 баллов); 2) потенциально нестабильные (7–12 баллов) и 3) нестабильные (>13 баллов). Все пациенты с суммой баллов ≥ 7 должны рассматриваться, как возможные кандидаты для хирургического лечения. Многие авторы считают оптимальным удаление опухоли в объеме, обеспечивающем границу между оставшейся опухолевой массой и нервными элементами не менее 2 мм и такое использование стабилизирующих конструкций, которое не будет существенно затруднять последующую визуализацию зоны интереса при планировании послеоперационной СТЛТ. В качестве возможной опции существуют примеры применения различных разделительных операций, хирургических барьеров, поперечных «сшивков» и «вкладок» между спинным мозгом и зоной облучения [4]. Для оценки эпидурального распространения опухолевого процесса существует простая и удобная классификация М.Н. Bilsky и соавт. (2010), позволяющая быстро оценить целесообразность проведения хи-

рургической декомпрессии перед планируемой СТЛТ [9].

Цель — провести анализ данных литературы в отношении безопасности и эффективности проведения СТЛТ больным с первичными и метастатическими опухолевыми поражениями позвоночника с учётом характера и степени распространения процесса, общесоматического и функционального статуса с целью оптимизации алгоритмов их лечения, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

Поиск литературы был проведен в феврале 2022 г. с использованием медицинских баз данных: Medline/PUBMED/EMBASE/Scopus/Web of Science/Global Health/Cyber Leninka/РИНЦ и Cochrane Library. Публикации включались согласно критериям приемлемости — когортные и рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры. Был использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения фактических данных, с учетом рекомендаций PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses — предпочтительные элементы отчетов для систематических обзоров и мета-анализов).

Основными показаниями к проведению СТЛТ позвоночника являются:

1. СТЛТ *de novo* как альтернатива стандартной дистанционной лучевой терапии ранее не леченных метастазов в позвоночнике.
2. СТЛТ спасения (*salvage*) при ранее облученных метастазах в позвоночнике.
3. Послеоперационная СТЛТ после хирургической декомпрессии со стабилизацией, или без неё.
4. Декомпрессионная СТЛТ как альтернатива хирургической декомпрессии при эпидуральном распространении метастазов.
5. СТЛТ как альтернатива хирургическим методам в лечении первичных опухолей позвоночного столба [10].

Идеальными показаниями для СТЛТ позвоночника является лечение олигOMETASTATических поражений, при отсутствии, или незначительной выраженности эпидурального распространения и без предшествующего облучения в анамнезе, при минимальном расстоянии от опухоли до спинного мозга не менее 1–2 мм. Облегчение болевого синдрома, при его наличии имеет первостепенное значение [4].

Международное общество стереотаксической радиохирургии (ISRS) опубликовало рекомендации по отбору пациентов для проведения СТЛТ

при лечении метастазов в позвоночнике как *de novo*, так и для повторного облучения на основе междисциплинарной оценки. Критериями включения были определены: 1) олигOMETASTATическое поражение позвоночника; 2) радиорезистентные гистологические формы (почечноклеточный и колоректальный рак, меланома, саркома); 3) параспинальное (паравертебральное) поражение. В качестве критериев исключения обозначены: 1) симптоматическая выраженная компрессия спинного мозга или конского хвоста; 2) механическая нестабильность позвоночника; 3) ожидаемая продолжительность жизни менее 3 мес; 4) необходимость одновременного лечения поражений более 3 смежных позвоночных сегментов.

При определении целесообразности, объема, технологии и режимов проведения лучевой терапии опухолевых поражений позвоночника необходимо тщательное предварительное проведение целого ряда диагностических мероприятий. Использование современных методов визуализации имеет определяющее значение, а рекомендации по их применению *обобщены в отчете SPINO (2015)* [13, 14]. К ним относятся, прежде всего, компьютерная рентгеновская томография (КТ), магниторезонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), выполненные не более чем за 1 мес до начала СТЛТ.

Диагностическим стандартом является МРТ всего позвоночника для оценки эпидурального или паравертебрального распространения поражения, адекватного оконтуривания мишени и спинного мозга. Наиболее информативно использование аксиальных и сагиттальных T1–T2-взвешенных изображений, в ряде случаев с жироподавлением (*Fat Sat; fat-suppressed*) и последовательностей восстановления с инверсией (*FLAIR — fluid attenuation inversion recovery* и *STIR — short tau inversion recovery*). T1-взвешенные изображения (время продольной релаксации) используются для выявления поражения костной ткани. На этой последовательности жидкость выглядит темной, а жир — ярким. Патологические повреждения кости сопровождаются повышением содержания воды и, следовательно, будут выглядеть гипointенсивными (темными) на T1 и усиливаются после введения гадолиния. T2-взвешенные изображения (время поперечной релаксации) необходимы для идентификации спинного мозга и конского хвоста, а также определения компрессии нервных элементов. Как жидкости, так и жир обычно выглядят яркими. STIR-визуализация с усилением гадолиния. Высокой информативностью обладает последовательность STIR при использовании которой сигнал от жировой ткани равен нулю. Пространства, заполненные жидкостью (напри-

мер, спинномозговой канал) и патологические процессы выглядят гиперинтенсивными (яркими), а жир — гипоинтенсивным. Эта последовательность позволяет точно обозначить степень эпидурального и паравертебрального опухолевого распространения. МРТ-нейрография может использоваться для оценки вовлечения нервных корешков, но имеет ограниченную ценность при планировании СТЛТ [1].

При наличии противопоказаний к МРТ может использоваться КТ-миелография (рентгеноконтрастное исследование ликворопроводящих путей спинного мозга, стандартное или усиленное с метrizамидом) — инвазивный метод, сопровождающийся введением контраста в субарахноидальное пространство позвоночника для точной идентификации спинного мозга и нервных корешков. Блок потока контраста при этом исследовании четко позиционирует зону компрессии нервных элементов. В некоторых учреждениях КТ-миелограммы являются стандартом для планирования СТЛТ позвоночника.

Технология, моделирование и планирование лечения. Существенный вклад в разработку методов СТЛТ опухолевых очагов в позвоночнике внесли технологии, обеспечивающие достижение высокого градиента падения дозы (intensity-modulated — IMRT; volumetric modulated arc therapy — VMAT, image-guided techniques — IGRT), которые обеспечивают точное подведение дозы к мишеням сложной геометрии, а также разработка систем интрафракционного слежения за опухолью. Ранее используемые инвазивные стереотаксические рамки, которые фиксировались к остистым отросткам позвонков, в настоящее время утратили актуальность в связи с появлением неинвазивных иммобилизационных устройств, обеспечивающих надежную иммобилизацию пациента [5, 15–17]. Для оптимизации интрафракционного отслеживания мишени может использоваться чрескожное размещение маркеров в ножки дуги позвонка, но обычно достаточно позиционирования по контурам позвоночника.

При проведении КТ-симуляции толщина среза не должна превышать 3 мм, а оптимальным шагом следует считать 1–1,5 мм. Исследование выполняется не менее чем на 10 см выше и ниже мишени. Необходимо выполнить МРТ позвоночника с толщиной среза 1–2 мм для точного разграничения мишени и спинного мозга. Можно использовать диагностическую МРТ, однако предпочтительно выполнение специальной МРТ-топометрии зоны интереса, в которую включается собственно мишень и прилежащие позвонки, в положении лечебной укладки. Производится совмещение (регистрация) изображений, полученных при МРТ и КТ, которые

обычно выполняются в автоматическом режиме с последующей ручной коррекцией.

Целевые объемы: 1) опухолевый объем поражения (GTV, Gross Tumor Volume): опухоль, или резидуальный ее объем, определяемый на КТ/МРТ; 2) клинический объем поражения (CTV, Clinical Target Volume): GTV плюс объем тканей с возможным микроскопическим распространением и высоким риском рецидива; 3) планируемый объем поражения (PTV, Planning Target Volume): CTV+1,5–3 мм в зависимости от точности укладки и метода иммобилизации. В ряде случаев расширение объема вовсе не используется (CTV=PTV) [1, 10–12].

Миллиметровую точность при планировании и лечении обеспечивают линейные ускорители с высокотехнологичными системами наведения и устройствами позиционирования. Например, использование компьютерной томографии в конусном пучке (cone-beam computed tomography — СВСТ) роботизированного стола с 6 степенями свободы и специализированных систем иммобилизации позволяет обеспечить доставку 95% дозы с погрешностью не более 1,2 мм и ротационной погрешностью, не превышающей 1–2° [4]. Большинство клиник используют многопольные планы с 7–15 копланарными пучками при облучении с модулированной интенсивностью или 2–4 арками при проведении объемно-модулированной терапии. При проведении СТЛТ на линейных ускорителях используется энергия тормозного излучения от 4 до 8 МэВ (обычно 6 МэВ), формирование пучка обеспечивается многолепестковыми коллиматорами. Альтернативные платформы (например, CyberKnife), используются реже, в связи с длительностью сеанса облучения у пациентов, которые нередко испытывают выраженные боли, особенно в вынужденном положении на иммобилизующем устройстве [2, 4].

В 2012 г. Cox W.W. и соавт. опубликовано знаковое исследование, на основании которого сформировалась и далее совершенствовалась основная методология планирования СТЛТ [8, 19]. Десять врачей — членов ISRC (7 радиотерапевтов и 3 нейрохирурга) отработали десять различных сценариев стереотаксического лечения метастазов в позвоночнике, а затем был достигнут консенсус и даны практические рекомендации. По мнению участников этой группы, использование системы Weinstein-Boriani-Biagini с разделением каждого позвонка на 12 секторов было слишком громоздким для планирования. Исследователи предложили упрощенную шестисекторную схему. При разработке консенсуса был использован алгоритм одновременной оценки правдоподобия и уровня производительности (STAPLE — Simultaneous Truth and Performance

Level Estimation) [8, 19]. Позже Международный консорциум по радиохиргии позвоночника (ISRC) утвердил предложенную систему анатомической классификации, в которой каждый позвонок разделен на шесть секторов: 1) тело позвонка; 2) левая ножка; 3) левый поперечный отросток и пластинка дужки; 4) остистый отросток; 5) правый поперечный отросток и пластинка дужки; и 6) правая ножка (рисунок) [8].

Определение целевых объемов должно проводиться в соответствии с рекомендациями

ISRC. В объем GTV должны входить все явные опухолевые ткани, определяющиеся методами лучевой диагностики, включая возможное эпидуральное или паравертебральное распространение. CTV должен включать аномальные зоны на изображениях, подозрительные на микроскопическое распространение опухоли и, обязательно — соседнюю нормальную костную ткань, то есть неизмененный сектор позвонка. Так, например, при поражении тела позвонка и левой ножки, CTV должно включать все тело позвонка,

Таблица 1. Дозовые ограничения при проведении СТЛТ опухолей позвоночника (адаптировано из публикации Kaidar-Person O. и соавт., 2018 г. и дополнено) [2]

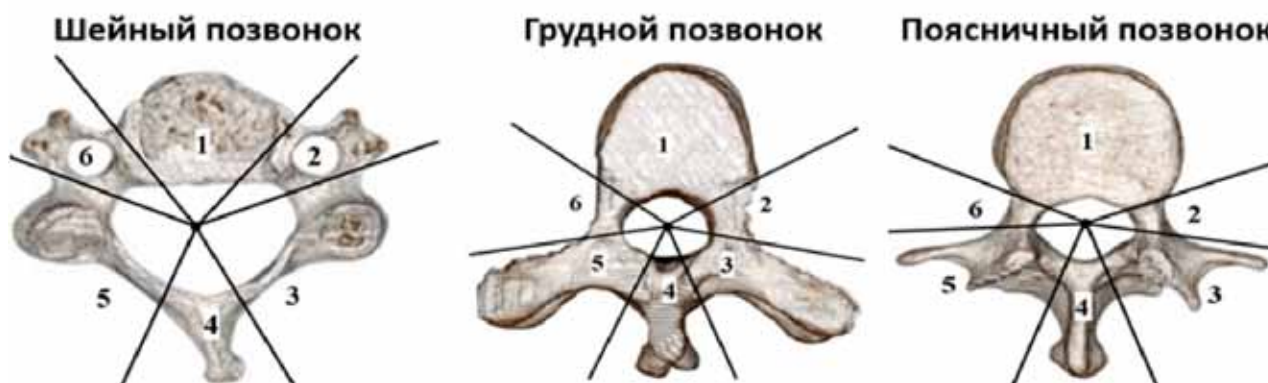
Органы риска (OARs)/число фракций	Dmax	Объем	Примечание	
Плечевое сплетение	1 фракция	17,5 Гр	Максимум в точке <3 см ³	RTOG 0631
		14 Гр		
	3 фракции	24 Гр		RTOG 1021
		20,4 Гр		
	5 фракций	32 Гр	RTOG 0813	
30 Гр				
Осложнение	Плечевая плексопатия			
Конский хвост	1 фракция	16 Гр	Максимум в точке <3 см ³	RTOG 0631
		14 Гр		
	3 фракции	24 Гр		RTOG 1021
		20,4 Гр		
	5 фракций	32 Гр	RTOG 0813	
30 Гр				
Осложнение	Нейропатия			
Спинальный мозг (de novo)	1 фракция	12,2 Гр	Pmax	Основано на исследовании Sahgal A. и соавт., 2013 [48]
	2 фракции	17 Гр		
	3 фракции	20,3 Гр		
	5 фракций	25,3 Гр		
	Осложнение	Постлучевая миелопатия		
Пищевод	1 фракция	16 Гр	Максимум в точке <5 см ³	RTOG 0631
		11,9 Гр		
	2 фракции	20 Гр		RTOG 1021
		3 фракции	25,2 Гр	
	5 фракций	17,7 Гр	RTOG 0813	
105% на PTV при предписанной дозе 27,5 Гр				
Кишечник	2 фракции	V15≤9 мл; V20≤3 мл; Pmax — 20–23 Гр		
Почки	2 фракции	Pmax — 26 Гр; средняя доза на каждую ≤6 Гр		
Печень	2 фракции	Pmax — 26 Гр; средняя доза ≤8–9 Гр		
Легкие	2 фракции	V5<35%; V10<10%; V20<3% на каждое; средняя доза на каждое ≤5 Гр		
Слюнные железы	2 фракции	Средняя доза на каждую ≤7 Гр		
Гортань и глотка	2 фракции	Pmax — 26 Гр. Средняя доза ≤9 Гр		
Крестцовые корешки (S1-5)	2 фракции	Pmax≤26 Гр		
Трахея	2 фракции	Pmax≤20 Гр		
Спинальный канал	8–10 Гр при 1 фракции; 12–14 Гр при 3 фракциях			
Кожа	≤50% от предписанной дозы			

левую ножку, левый поперечный отросток и левую пластинку [8]. Расширение контуров СТВ на эпидуральное пространство без его вовлечения не рекомендуется. Полное окружение спинного мозга контурами СТВ, допустимо только если вовлечены тела позвонков, ножки/пластинка с двух сторон и остистый отросток, либо имеется обширное метастатическое поражение по окружности эпидурального пространства (распределение в виде «бублика») [20]. Равномерный 3D-отступ от СТВ при формировании РТВ, обычно составляет менее 3 мм с последующей индивидуальной коррекцией на критические органы, особенно дуральный мешок и спинной мозг. Некоторые авторы используют дополнительно отступ до 5 мм СТВ при паравертебральном (параспинальном) распространении опухоли. Облучение меньших объемов (например, только GTV) четко коррелирует с повышенным риском местного прогрессирования [21].

При планировании СТЛТ после предварительного хирургического вмешательства формирование GTV, СТВ и РТВ осуществляется

на основании данных предоперационных и послеоперационной МРТ и КТ: GTV включает остаточную опухоль с тщательным охватом эпидурального распространения; контуры СТВ основываются на предоперационных изображениях; РТВ определяется как СТВ+0–2,5 мм; металлические конструкции и рубцы исключаются из мишени, если не являются зоной повышенного риска рецидивирования [10, 22].

При оценке качества плана следует обращать внимание на градиент дозы от спинного мозга или дурального мешка до мишени, особенно при эпидуральном распространении опухоли. Важно обеспечить охват эпидурального пространства в зоне риска с расширением 5 мм выше и ниже опухоли с соблюдением анатомических границ. Должны быть проверены изодозные линии, обеспечивающие полный охват цели и ограничения на органы риска. На основании данных рандомизированного исследования SC.24 (NCT02512965), в котором при проведении СТЛТ использовались дозы от 20 Гр за 5 фракций до 24 Гр за 2 фракции, показано, что



Анатомическая классификация ISRC для определения целевых объемов при SBRT позвоночника (собственные изображения, согласно Cox B.W. et al., 2012) [8]

Таблица 2. Основные дозы и режимы фракционирования при проведении СТЛТ опухолевых поражений позвоночника (адаптировано из Kaidar-Person O. и соавт., 2018 г.) [2]

Доза за фракцию	Число фракций	Суммарная доза	Примечания
Первичные опухоли позвоночника			
Доброкачественные новообразования (ДН) — 12–18 Гр	1	ДН — 12–18 Гр	ДН — в основном менингиомы, шванномы и нейрофибромы ЗН — в основном хордомы
Злокачественные новообразования (ЗН) — 16–24 Гр		ЗН — 16–24 Гр	
ДН — 6–8 Гр	3	ДН — 18–24 Гр	
ЗН — 8–12 Гр		ЗН — 24–36 Гр	
ДН — 5–6 Гр	5	ДН — 25–30 Гр	
ЗН — 6–8 Гр		ЗН — 30–40 Гр	
Метастатическое поражение позвоночника			
16–24 Гр	1	16–24 Гр	Основано на данных крупных учреждений
10–12 Гр	2	20–24 Гр	
9 Гр	3	27 Гр	
6 Гр	5	30 Гр	

Примечание. ДН — доброкачественные новообразования; ЗН — злокачественные новообразования.

по меньшей мере 80% СТВ должно получать 100% от предписанной дозы, а в РТВ допускается гетерогенность распределения дозы [16]. В случаях повторного облучения охват СТВ и РТВ, в конечном итоге, определяется ограничениями дозы на окружающие нормальные ткани, в первую очередь, спинной мозг [4, 23].

Ограничения суммарной поглощенной дозы для нормальных тканей и органов риска при стандартном фракционировании были наиболее полно сформулированы Emami В. и соавт. (1991) и подтверждены в соглашении специального проекта QUANTEC (quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic) [24, 25]. Полученные в крупных исследованиях последних лет результаты позволили сформулировать основные ограничения на органы риска при проведении СТЛТ (табл. 1).

Детальный анализ гистограмм доза-объем (DVH) после проведения однофракционной СТЛТ, проведенный Cox В.W. и соавт. (2012), показал, что минимизировать риск токсичности для пищевода можно обеспечив дозу на орган менее 14 Гр на 2,5 см³ и максимальную дозу в точке (Pmax) ≤22 Гр [8, 19]. Предотвратить кожную токсичность позволяет многопольное планирование с учетом возможных эффектов от систем иммобилизации и ограничение дозы на кожу менее 50% от предписанной, что особенно актуально у больных с низким индексом массы тела. Ограничения на желудок и кишечник составляют V₁₅ Гр менее чем на 9 см³, V₂₀ Гр менее чем на 3 см³ и Pmax≤23 Гр [10]. При повторном облучении дозовые ограничения на органы риска более жесткие, СТЛТ должна проводиться не ранее чем через 5–6 мес после предшествующей ДЛТ, а доза на спинной мозг, или дуральный мешок не должна превышать БЭД Gy₂₂ — 20–25 Гр [2, 26].

Предписываемые (рекомендуемые) дозы. Сравнение эффективности однофракционной (средняя доза — 16,3 Гр) и фракционированной СТЛТ (средняя доза 20,6 Гр за 3 фр., 23,8 Гр за 4 фр. и 24,5 Гр за 5 фр.), проведенное в многоцентровых исследованиях, включающих все категории больных (СТЛТ de novo, послеоперационное облучение и повторное облучение) не обнаружило существенных различий, как в улучшении неврологического статуса, так и в токсичности, при более быстром контроле боли при однофракционной СТЛТ [18, 29]. Vargo J.A. и соавт. (2018) предлагают применять те или иные режимы облучения в зависимости от цели проводимого лечения — если основной задачей является облегчение болевого синдрома, то предпочтение отдается облучению за 1 фракцию (16–18 Гр). Если же основной задачей является долгосрочный ЛК и увеличение продолжитель-

ности жизни предпочтение отдается фракционированным режимам СТЛТ (8–9 Гр×3 фр., или 6–7 Гр×5 фр.) [3]. Наиболее распространенные схемы проведения СТЛТ опухолевых поражений позвоночника представлены в табл. 2.

При использовании фракционированной СТЛТ сеансы облучения проводятся ежедневно, через день, или два раза в неделю. Осуществляется проверка адекватности укладки больного с помощью киловольтных (кВ) рентгеновских изображений или СВСТ, с коррекцией положения мишени по контуру позвоночника или по маркерам. Иногда производится интервальная проверка положения мишени (кВ, или СВСТ) при длительных сеансах облучения, или у пациентов, неспособных достаточное время оставаться неподвижными. При расположении мишени вблизи от желудка целесообразно профилактически назначить противорвотные препараты (например, ондансетрон 4 мг внутрь за 30 мин до лечения). Пациентам с выраженным болевым синдромом проводится премедикация нестероидными противовоспалительными, либо наркотическими препаратами. Для предотвращения усиления болевого синдрома используют глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон и др.). Дексаметазон применяют в дозе 4–12 мг в период лечения и 4–7 дней после его окончания, под прикрытием ингибиторами протонной помпы (омепразол, квамател и др.) [1].

Токсичность, лучевые реакции и осложнения. При проведении СТЛТ опухолевых поражений позвоночника возможны специфические осложнения, не свойственные обычным методам лучевой терапии: компрессионные переломы позвоночника, повреждения пищевода, желудка, кишечника и кожи. Целесообразно избегать синхронного применения СТЛТ с мощными радиосенсибилизирующими агентами (ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов — VEGF, адриамицином, гемцитабином), обеспечивая как минимум недельный интервал между СТЛТ и противоопухолевой лекарственной терапией [13, 21].

Острая токсичность (период ≤6 нед) развивается нечасто и может проявляться как: а) утомляемость, слабость; б) кашель/одышка; в) усиление болевого синдрома; г) эзофагит; д) кожная токсичность, е) тошнота/рвота/понос.

Поздняя токсичность (период >6 нед) может возникать как: а) компрессионные переломы тел позвонков (11–39% с пиком возникновения на 2–3 мес после лечения); б) постлучевая миелопатия (1–5%); в) кашель/одышка; г) лучевой пульмонит (обычно после 6 нед); д) плеврит; е) изменение цвета, фиброз, изъязвления кожи; стриктуры пищевода и пищеводные свищи;

ж) синдром — ощущение прохождения электрического тока по спине в конечности, часто является предвестником неврологического дефицита при лучевой миелопатии [1, 3].

Sahgal A. и соавт. (2013) первыми описали взаимосвязь между БЭД и вероятностью возникновения КПП после проведения СТЛТ. Многоцентровые объединенные данные показали, что частота компрессионных переломов достигает 39% при подведении 24 Гр за фракцию, 19% — при 20–23 Гр и 10% — при дозе ≤ 19 Гр за фракцию. Авторы в объединенном ретроспективном анализе результатов лечения, включившем 252 пациента, которым проведена СТЛТ 410 сегментов позвоночника достигли медианы наблюдения и общей выживаемости в 11,5 и 16 мес соответственно. Зафиксировано появление 27 новых КПП и прогрессирование 30 ранее выявленных (в целом — 14%). Среднее время до появления КПП составило 2,46 мес, при этом 65% компрессионных переломов возникло в первые 4 мес. При одномерном и многомерном анализе значимыми предиктивными факторами возникновения КПП оказались доза за фракцию (наиболее важный), лечение на фоне исходного КПП, литический характер очага и деформация позвоночника. Отношение рисков (HR) для КПП по отношению к дозе менее 19 Гр за фракцию при использовании доз более 24 Гр и 20–23 Гр за фракцию составило 5,25 и 4,91 соответственно [44]. В исследование Rose P.S. и соавт. (2009) было включено 62 пациента с 71 метастазами (65% литических) в позвоночнике, которые получали СТЛТ (1 фракция, средняя доза 24 Гр). КПП зафиксированы в 27 (39%) случаях, в среднем, через 25 мес. Отношение рисков возникновения КПП, оцениваемое с помощью регрессионного анализа составило: для остеолитических очагов — 3,8; при вовлечении более 40% тела позвонка — 3,9; при расположении метастазов в позвонках от 10 грудного позвонка (Th10) до крестца — 4,6 [45].

По данным Sahgal A. и соавт. (2013) после СТЛТ de novo риск миелопатии менее 5% был при ограничении максимальной дозы в точке (Pmax) для дурального мешка до 12,4 Гр за одну фракцию, 17,0 Гр — две, 20,3 Гр — три, 23 Гр — четыре и 25,3 Гр — пять фракций [44,46]. Katsoulakis E. и соавт. (2017) создали атлас гистограмм доза-объем на основе данных радиохирургического лечения 228 пациентов, из которых у 2 развилась постлучевая миелопатия — это позволило сделать вывод, что безопасной Pmax для спинного мозга, с риском миелопатии менее 1%, является доза 13,85 Гр [47].

Рекомендации по наблюдению опубликованы группой SPINO в 2015 г. [16, 17]. Общеклиническое обследование и МРТ позвоночни-

ка выполняют каждые 2–3 мес или раньше по показаниям в течение первых 12–18 мес. Затем каждые 3–6 мес в течение следующих 3–5 лет и последующей ежегодным динамическим наблюдением [1, 5]. Общепринятые критерии оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — RECIST) после СТЛТ не являются точными, поскольку не учитывают воспалительную псевдопрогрессию, или возможный некроз. Фактически, конечными точками оценки эффективности СТЛТ при метастазах в позвоночнике, как правило, является оценка качества жизни. Многие исследователи в качестве альтернативы предлагают использовать различные имеющиеся инструменты, такие как краткий опросник боли, визуально-аналоговую шкалу, международную шкалу оценки обезболивания [4, 10, 18].

Клиническое обоснование. Наилучших результатов СТЛТ опухолевых поражений позвоночника удается добиться при первичном лечении (de novo) пациентов, которые ранее не подвергались облучению, или хирургическому вмешательству (ЛК более 80% через 1 год). В крупном многоцентровом анализе, представленном Guckenberger и соавт. в 2014 г. (8 учреждений; n=387; средняя доза 24 Гр за 3 фракции) медиана выживаемости достигала 19,5 мес, а ЛК через 1 и 2 года составил 89,9% и 83,9% соответственно [31]. По данным Heron D.E. и соавт. (2018) проведение СТЛТ у пациентов с большим интервалом между постановкой первичного диагноза и возникновением метастазов, с благоприятным гистологическим вариантом опухоли, относительно молодого возраста и при эффективности системного лечения позволяет повысить медиану выживаемости до 20–30 мес, обеспечивает быстрое и длительное облегчение боли (однолетний контроль 85–95%), продолжительный ЛК (80–90%) при большей экономической эффективности в сравнении с ДЛТ [10]. Ryu S. и соавт. (2008) приводят данные о лечении 61 метастаза в позвоночнике у 49 больных (СТЛТ от 10 до 16 Гр за 1 фракцию). Ограничением на спинной мозг был показатель ≤ 10 Гр для $\leq 10\%$ объема на 6 мм выше и ниже облучаемого сегмента. Среднее время наступления противоболевого эффекта составило 14 дней (самое раннее — 24 ч). Полное исчезновение боли зафиксировано у 46%, а частичное уменьшение — у 19%. Общий уровень контроля боли в течении 1 года составил 84%; а средняя его продолжительность составила 13,3 мес. Уменьшение болевого синдрома фиксировалось при дозе более 14 Гр. Проявлений поздней токсичности не отмечено [32]. Yamada Y. и соавт. (2008) описали результаты СТЛТ 103 метастазов у 93 больных, получав-

ших 18–24 Гр в 1 фракции предписанной на 100% линии изодозы; ограничение на спинной мозг составило $D_{max} \leq 14$ Гр. Критерием исключения были выраженная компрессия спинного мозга, механическая нестабильность и лучевая терапия в анамнезе. Медиана наблюдения и общая выживаемость составили 15 мес; актуальный ЛК — 90% со средним временем до местного прогрессирования — 9 мес. Значимым предиктором ЛК оказалась доза облучения, а гистологический тип опухоли не повлиял на эффективность лечения. Проявления острой токсичности не превышали 2 степени, а поздней токсичности не отмечено вовсе. У всех пациентов при ЛК достигнут стойкий контроль симптомов [33]. Amdur R.J. и соавт. (2009) привели данные II фазы проспективного исследования эффективности СТЛТ, включившем 21 пациента с 25 очагами, которым подводилась доза 15 Гр за 1 фракцию. Ограничением на спинной мозг было $D_{max} \leq 12$ Гр у пациентов без предварительной лучевой терапии ($n=9$) и ≤ 5 Гр при «терапии спасения» ($n=12$). Медиана наблюдения достигала 11 мес, ЛК — 95%, а контроль боли — 43%. Однолетняя выживаемость составила 25%, выживаемость без прогрессирования — 5%. Острая токсичность не превышала 2 степени (дисфагия и тошнота), при отсутствии поздней токсичности [2]. В систематическом обзоре Nusain Z.A. и соавт., опубликованном в 2017 г., (14 исследований; 12 ретроспективных и 2 проспективных; СТЛТ de novo при 1024 очагах в позвоночнике) показано, что при медиане наблюдения 9–49 мес ЛК был достигнут у 85% больных, полный контроль боли — у 54%, компрессионные переломы возникли у 9,4%. Были зафиксированы и довольно хорошие отдаленные результаты: медиана выживаемости составила 15–19 мес, а 1-летняя общая выживаемость — 65–80% [30]. В обзоре Glicksman R.M. и соавт. (2019) обобщены данные 59 публикаций, включавших 5655 пациентов, которым была проведена СТЛТ по поводу метастазов в позвоночнике. Сравнительный анализ показал, что 1-летний ЛК зафиксирован у 80–90% больных при облучении de novo, более 80% при послеоперационной СТЛТ и более 65% при повторном облучении. Наиболее частым осложнением лучевого лечения были компрессионные переломы позвонков, развившиеся у 10–15% пациентов [3].

Для функционально состоятельных пациентов с неврологическими симптомами средней и высокой степени тяжести (парапарез 4/5 и менее) с двигательными нарушениями, синдромом конского хвоста или признаками механической нестабильности, как правило, первым этапом выполняется хирургическая декомпрессия и/

или стабилизация. Причем в последнее время предпочтение обычно отдается малоинвазивным методам, без акцента на максимальную хирургическую циторедукцию. Уменьшение объема и травматичности операции способствует быстрому восстановлению пациентов с минимальным интервалом до начала лучевой и системной терапии [10]. Местное прогрессирование после ДЛТ развивается, по разным данным, у 21–96% больных и нередко сопряжено с серьезными осложнениями — сдавление спинномозгового канала и спинного мозга, нестабильностью позвоночника и КПП. Целый ряд работ показал, что проведение послеоперационной СТЛТ позволяет добиться контроля болевого синдрома у 90–95% пациентов и локального контроля у 85–90%. По данным Redmond K.J. и соавт. (2016) при анализе 426 случаев послеоперационной СТЛТ ЛК составил 88,6%, а противоболевой эффект достигал 92–100%. Gerszten P.C. и соавт. (2005) сообщили о результатах лечения 26 пациентов с КПП, которым была выполнена цементная аугментация позвонка и последующая СТЛТ до средней дозы 18 Гр. Болевой синдром купирован у 92% больных без явлений лучевой токсичности или неврологических нарушений [27, 28, 35].

Улучшение ЛК и увеличение выживаемости на фоне системной терапии у ряда ранее облученных пациентов нередко сопровождается рецидивирующими болями на фоне местного прогрессирования метастазов в позвоночнике. Число пациентов, которым проводится повторное облучение по поводу нарастания болевого синдрома достигает 42%, однако возможности использования стандартной ДЛТ нередко ограничены толерантностью спинного мозга. Согласованной тактики ведения таких больных нет. По данным рандомизированного исследования Chow E. и соавт. (2014) в Канаде наиболее популярными режимами облучения являются 25 Гр за 10 фракций и 20 Гр за 8 фракций, однако частота полных ответов не превышает 11–14% [36]. Как свидетельствует систематический обзор Mugehaug S. и соавт. (2017) использование СТЛТ после ДЛТ в качестве терапии спасения позволяет добиться показателей ЛК в течение 1 года в 66–92%, с контролем болевого синдрома у 65–79% больных [37]. В исследовании Thibault I. и соавт. (2014) показано, что местное прогрессирование после СТЛТ развивается у 10–20% пациентов. Авторами проведена СТЛТ (30 Гр за 4 фракции) на 56 сегментов позвоночника после предыдущего курса СТЛТ, 43% этих сегментов получили в общей сложности 3 курса облучения. Средняя максимальная доза в точке на спинной мозг (PRV) и эквивалентная доза (EQD2) на дуральный мешок составили

Таблица 3. Исследования эффективности СТЛТ метастатических поражений позвоночника при первичном лечении (de novo), повторном и послеоперационном облучении

Исследование (год)	N	Количество сегментов	Средняя СОД/число фракций	Медиана наблюдения (мес)	ЛК	OS
Первичное (de novo) облучение						
Yamada Y. и соавт. (2008) [38]	93	103	24 Гр (18–24 Gy)/1	15 (2–45)	90% (15 мес)	15 мес
Sahgal A. и соавт. (2009) [26]	14	23	24 Гр (7–40 Gy)/3	9 (1–26)	85% (1 год)/ 69% (2 года)	45% (2 года)
Wang X.S. и соавт. (2012) [49]	149	166	27–30 Гр/3	15,9 (1,0–91,6)	80,5% (1 год)/ 72,4% (2 года)	68,5% (1 год)/ 46,4% (2 года)
Guckenberger M. и соавт. (2014) [35]	301	387	24 Гр (10–60 Гр) /3 (1–20)	11,8 (0–105)	89,9% (1 год)/ 83,9% (2 года)	64,9% (1 год)/ 43,7% (2 года)
Повторное облучение (Reirradiation)						
Sahgal A. и соавт. (2009) [26]	25	37	24 Гр (7–40 Гр)/3 (1–5)	7 (1–48)	92% (1 год)	45% (2 года)
Damast S. и соавт. (2011) [50]	95	97	30 Гр (16–30 Гр)/5 (4–6)	12,1 (0,2–63,6)	66% (1 год)	52–59% (1 год). 13,6 мес (медиана)
Thibault I. и соавт. (2015) [16,17]	40	56	30 Гр (20–35 Гр)/4 (2–5)	6,8 (0,9–39)	80,6% (1 год)/ 71,5% (2 года)	48% (1 год)
Garg A.K. и соавт. (2011) [51]	59	63	27 Гр (24–30 Гр)/3 (3–5)	13 (0,9–67,5)	76% (1 год)	76% (1 год)
Послеоперационное облучение						
Al-Omair A. и соавт. (2013) [52]	80	80	24 Гр (18–40 Гр) /2 (1–5)	8,3 (0,14–39,1)	84% (1 год)	64% (1 год)
Laufer I. и соавт. (2013) [53]	186	186	24 Гр /1, или 24–30 Гр/3, или 18–36 Гр/5–6	7,6 (1–66,4)	83,6% (1 год)	29%
Тao R. и соавт. (2016) [26]	66	69	27 Гр (16–30 Гр)/3 (1–5)	30 (1–145)	85% (1 год)	74% (1 год)/ 60% (2 года)

73,9 Гр и 80,4 Гр ($\alpha/\beta=2$) соответственно [13]. При оценке результатов лечения установлено, что 1-летняя выживаемость достигала 48%, а показатель ЛК — 81%. Случаев постлучевой миелопатии при среднем времени наблюдения 6,8 мес не наблюдалось [4]. Chang E.L. и соавт. (2007) в проспективном исследовании изучали эффективность СТЛТ при метастатическом поражении позвоночника у 63 пациентов с 74 очагами, получавших лечение по протоколам 30 Гр за 5 фракциях или 27 Гр за 3 фракции (D_{max} на спинной мозг ≤ 10 Гр), в том числе у ранее облученных (35,6%; предыдущая доза ≤ 45 Гр). Медиана наблюдения составила 21,3 мес; осложнений в виде нейропатии или миелопатии не отмечено. Актуриальная 1-летняя безрецидивная выживаемость достигала 84%. Использование наркотических анальгетиков у этих больных сократилось с 60% до 36% в течение 6 мес [38]. Sahgal A. и соавт. (2009) провели ретроспективное одноцентровое исследование, в которое было включено 39 больных, имевших 60 метастазов, на которые проведена СТЛТ. Средняя доза составила 24 Гр в 3 фракциях, предписанных по 60–67% изодозе. На 62% поражений ранее проведена ДЛТ. Медиана выживаемости достигала 21 мес; 1- и 2-летняя безрецидивная выживаемость составили 85% и 69% соответственно. При повторном облучении 1-летняя безрецидивная выживаемость была 96%. Существенных различий общей и безре-

цидивной выживаемости между «терапией спасения» и лечением de novo не обнаружено. Постлучевой миелопатии или радикулопатии у 39 больных с периодом наблюдения более 6 мес не отмечено.

В сводной табл. 3 представлены данные некоторых исследований эффективности СТЛТ метастатических поражений позвоночника при первичном лечении (de novo), повторном и послеоперационном облучении.

На эффективность проведения стандартной ДЛТ оказывает прямое влияние радиочувствительность опухоли. К радиорезистентным гистологическим вариантам метастазов относятся меланома, саркома, почечно-клеточный рак (ПКР), колоректальный рак (КРР). Средняя продолжительность ЛК при новообразованиях молочных желез, предстательной железы, лимфопролиферативных опухолей при ДЛТ достигает 11 мес против 3 мес для радиорезистентных ЗН, а 2-летний ЛК составляет 86% против 30%. При проведении СТЛТ эти различия обычно значительно меньше. В исследовании, проведенном Thibault I. и соавт. (2015), пациентам с поражением 71 сегмента позвоночника при ПКР подведена средняя доза 24 Гр за 2 фракции, при этом частота ЛК в течение 1 года составила 83% [13, 14]. Leeman J.E. и соавт. (2016) для когорты метастазов саркомы в 120 сегментах позвоночника продемонстрировали 12-месячный ЛК 86%, при средней дозе 24 Гр за 1 фракцию [39].

В ряде случаев СТЛТ может использоваться в качестве альтернативы хирургической декомпрессии с быстрым и длительным ЛК опухоли. Так, в исследовании Ryu S. и соавт. (2010) у 62 пациентов со злокачественной эпидуральной компрессией, которым была проведена СТЛТ, через 2 мес отмечена 80% ответная реакция с декомпрессией текального мешка с 55% до 76%. [55]. При сравнительном анализе результатов хирургического лечения (Patchell R.A. и соавт., 2005) и только СТЛТ (Ryu S. и соавт., 2010) продемонстрированы сходные результаты эффективности лечения — 84% против 81% [40, 41].

Доброкачественные интрадуральные экстрамедуллярные опухоли позвоночника, такие как менингиома, нейрофиброма и шваннома, чаще всего подлежат хирургическому лечению. Однако, в ряде случаев локализация опухоли и наличие тяжелой сопутствующей патологии могут препятствовать безопасному оперативному вмешательству. В последнее время опубликованы результаты ряда исследований, в отношении возможной альтернативы СТЛТ хирургическим резекциям, как с точки зрения облегчения симптомов, так и контроля опухоли [10, 42]. Однако, в отличие от злокачественных поражений позвоночника, для пациентов с доброкачественными опухолями характерна высокая продолжительность жизни, соответственно увеличивается и риск радиационно-индуцированной миелопатии. Большинство исследователей считает эту проблему предметом дальнейших исследований. По данным Капо Н. и соавт. (2011) в исследование североамериканского консорциума «Гамма-нож» (North American Gamma Knife Consortium) были включены 67 пациентов с хордомами, получавших SRS в 6 центрах. Средний целевой объем составил 7,1 см³, а средняя доза 15 Гр. Пятилетняя актуальная выживаемость достигала 80%: 93% у пациентов без предшествующей ДЛТ (n=50) и 43% ранее облученных (n=21). Значимыми прогностическими факторами были возраст, интервал между постановкой диагноза и радиохирургией, отсутствие в анамнезе ЛТ, повреждение менее 2 черепно-мозговых нервов и объем опухоли. Пятилетний общий ЛК составил 66%: 69% у не облученных, и 62% после ранее проведенной ЛТ. У 30% больных, имевших неврологический дефицит, отмечено его уменьшение при среднем времени ответа 4,6 мес [43].

Заключение

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о возможности, достаточной безопасности и эффективности про-

ведения стереотаксической лучевой терапии больным с первичными и метастатическими опухолевыми поражениями позвоночника с учётом характера и степени распространения процесса, общесоматического и функционального статуса. Решающую роль для успешного лечения играет тщательный отбор пациентов и использование современных, высокотехнологичных методик планирования. Особое значение имеет возможность использования СТЛТ у больных, которым ранее уже проводилась лучевая терапия. Метод значительно расширяет диапазон оказания специализированной помощи онкологическим больным, позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить её качество. Пока большинство авторов сходятся в невозможности сделать обоснованные выводы об однозначных преимуществах тех или иных режимов фракционирования, значениях доз за фракцию и отмечают необходимость проведения крупных рандомизированных контролируемых исследований с учётом предполагаемого высокого потенциала метода.

Следует признать, что методика требует высокой квалификации и достаточного опыта от медицинского персонала, а также полноценной оснащённости клиники диагностической и радиологической аппаратурой.

В целом оптимизация методов лечения опухолевых поражений позвоночника является одним из приоритетных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sethi R.A, Barani I.J, Larson D.A, Roach M. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy / Raleigh DR, Barani IG, Larson DA. Chapter 5. Spine: Springer International Publishing Switzerland, 2016:79–96.
2. Kaidar-Person O, Chen R. Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy. A Practical Guide / Lo SS, Tseng Y, Halasz LM, Kim EY. Spine Tumors and Non-Spine Bone Metastases // Springer International Publishing AG. 2018:340–358.
3. Glicksman RM, Tjong MC, Neves-Junior WFP et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Management of Spinal Metastases: A Review // JAMA Oncol. 2020;6(4):567–577.
4. Trifiletti DM, Chao ST, Sahgal A, Sheehan JP. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy // Springer Nature Switzerland AG. 2019:265–276.

5. Hamilton AJ, Lulu BA, Fosmire H et al. Preliminary clinical experience with linear accelerator-based spinal stereotactic radiosurgery // *Neurosurgery*. 1995;36(2):311–319.
6. Lo SS, Lutz ST, Chang EL et al. Expert Panel on Radiation Oncology-Bone Metastases. ACR appropriateness criteria® spinal bone metastases // *J. Palliat. Med*. 2013;16(1):9–19.
7. Mizumoto M, Harada H, Asakura H et al. Radiotherapy for patients with metastases to the spinal column: a review of 603 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;79(1):208–213.
8. Cox BW, Spratt DE, Lovelock M et al. International spine radiosurgery consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;83(5):597–605.
9. Bilsky MH, Laufer I, Fourny DR et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale // *J. Neurosurg. Spine*. 2010;13(3):324–328.
10. Heron DE, Saiful Huq M, Herman JM. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy (СТЛТ) / Vargo J.A, Mihai A, Engh J.A et al. *Spine СТЛТ*. New York: Demos, 2018:279–292.
11. Lo SS, Sahgal A, Wang JZ et al. Stereotactic body radiation therapy for spinal metastases // *Discov. Med*. 2010;9(47):289–296.
12. Lutz S, Berk L, Chang E et al. American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;79(4):965–976.
13. Thibault I, Campbell M, Tseng CL et al. Salvage stereotactic body radiotherapy (СТЛТ) following in-field failure of initial СТЛТ for spinal metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;93:353–360.
14. Thibault I, Chang EL, Sheehan J et al. Response assessment after stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis: a report from the SPIne response assessment in Neuro-Oncology (SPINO) group // *Lancet Oncol*. 2015;16(16):595–603.
15. Hamilton AJ, Lulu BA. A prototype device for linear accelerator based extracranial radiosurgery // *Acta Neurochir. Suppl.* 1995;63:40–43.
16. Ryu S, Fang Yin F, Rock J et al. Imageguided and intensity-modulated radiosurgery for patients with spinal metastasis // *Cancer*. 2003;97(8):2013–2018.
17. Yenice KM, Lovelock DM, Hunt MA et al. CT image-guided intensity-modulated therapy for paraspinal tumors using stereotactic immobilization // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;55(3):583–593.
18. Heron DE, Rajagopalan MS, Stone B et al. Single-session and multisession cyberknife radiosurgery for spine metastases — University of Pittsburgh and Georgetown University experience // *J. Neurosurg. Spine*. 2012;17:11–18.
19. Cox BW, Jackson A, Hunt M et al. Esophageal toxicity from high-dose, single-fraction paraspinal stereotactic radiosurgery // *Radiat. Oncol. Biol.* 2012;83:661–667.
20. Chan MW, Thibault I, Atenafu EG et al. Patterns of epidural progression following postoperative spine stereotactic body radiotherapy: implications for clinical target volume delineation // *J. Neurosurg. Spine*. 2016;24:652–659.
21. Chow E, Meyer RM, Ding K et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2015;16:1463–1472.
22. Redmond KJ, Lo SS, Soltys SG et al. Consensus guidelines for postoperative stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: results of an international survey // *Neurosurg. Spine*. 2017;26(3):299–306.
23. Sahgal A, Ames C, Chou D et al. Stereotactic body radiotherapy is effective salvage therapy for patients with prior radiation of spinal metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;74(3):23–31.
24. Moraes FY, Chen X, Yan M et al. Evolving Role of Stereotactic Body Radiation Therapy in the Management of Spine Metastases Defining Dose and Dose Constraints // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2020;31:167–189.
25. Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(3):10–19.
26. Sahgal A, Ma L, Weinberg V et al. Reirradiation human spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;82(1):107–116.
27. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C et al. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma // *J. Neurosurg. Spine*. 2005;3(4):288–295.
28. Gerszten PC, Burton SA, Quinn AE et al. Radiosurgery for the treatment of spinal melanoma metastases // *Stereotact. Funct. Neurosurg*. 2005;83(5–6):213–221.
29. Hashmi A, Guckenberger M, Kersh R et al. Re-irradiation stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: a multi-institutional outcome analysis // *J. Neurosurg. Spine*. 2016;25:646–653.
30. Husain ZA, Sahgal A, De Salles A et al. Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: systematic review // *J. Neurosurg. Spine*. 2017;27(3):295–302.
31. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten PC et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis // *Radiat. Oncol*. 2014;9:226.
32. Ryu S, Pugh SL, Gerszten PC et al. RTOG 0631 phase 2/3 study of image guided stereotactic radiosurgery for localized (1–3) spine metastases: phase 2 results // *Pract. Radiat. Oncol*. 2014;4:76–81.
33. Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM et al. High-dose, single-fraction image-guided intensitymodulated radiotherapy for metastatic spinal lesions // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;71(2):484–490.
34. Bishop AJ, Tao R, Rebuena NC et al. Outcomes for spine stereotactic body radiation therapy and an analysis of predictors of local recurrence // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;92(5):1016–1026.
35. Gerszten PC, Germanwala A, Burton SA et al. Combination kyphoplasty and spinal radiosurgery: a new treatment paradigm for pathological fractures // *J. Neurosurg. Spine*. 2005;3:296–301.
36. Chow E, van der Linden YM, Roos D et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial // *Lancet Oncol*. 2014;15:164–171.
37. Myrehaug S, Sahgal A, Hayashi M et al. Reirradiation spine stereotactic body radiation therapy for spinal metastases: systematic review // *J. Neurosurg. Spine*. 2017;27(4):428–435.

38. Chang EL, Shiu AS, Mendel E et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure // J. Neurosurg. Spine. 2007;7(2):151–160.
39. Leeman JE, Bilsky M, Laufer I et al. Stereotactic body radiotherapy for metastatic spinal sarcoma: a detailed patterns-of-failure study // J. Neurosurg. Spine. 2016;25:52–58.
40. Ryu S, Rock J, Jain R et al. Radiosurgical decompression of metastatic epidural compression // Cancer. 2010;116:2250–2257.
41. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial // Lancet. 2005;366:643–648.
42. Shin DW, Sohn MJ, Kim HS et al. Clinical analysis of spinal stereotactic radiosurgery in the treatment of neurogenic tumors // J. Neurosurg. Spine. 2015;23:429–437.
43. Kano H, Iqbal FO, Sheehan J et al. Stereotactic radiosurgery for chordoma: a report from the North American Gamma Knife Consortium // Neurosurgery. 2011;68(2):379–389.
44. Sahgal A, Atenafu EG, Chao S et al. Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score // J. Clin. Oncol. 2013;31(27):3426–3431.
45. Rose PS, Laufer I, Boland PJ et al. Risk of fracture after single fraction image-guided intensitymodulated radiation therapy to spinal metastases // J. Clin. Oncol. 2009;27(30):5075–5079.
46. Sahgal A, Ma L, Gibbs I et al. Spinal cord tolerance for stereotactic body radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010;77(2):548–553.
47. Katsoulakis E, Jackson A, Cox B et al. A detailed dosimetric analysis of spinal cord tolerance in high-dose spine radiosurgery // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2017;99:598–607.
48. Sahgal A, Weinberg V, Ma L et al. Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013;85:341–347.

Поступила в редакцию 08.02.2022 г.

*A.I. Arseniev^{1,2}, S.V. Kanaev¹, S.N. Novikov¹,
A.A. Barchuk¹, O.I. Ponomareva¹, Ph.E. Antipov¹,
Yu.O. Merezko¹, A.Yu. Zozulya¹, Yu.S. Melnik¹,
A.O. Nefedov³, S.A. Tarkov¹, N.Yu. Aristidov^{1,2}*

Stereotactic radiation therapy in the treatment of primary and metastatic tumor lesions of the spine

¹ NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St Petersburg

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg

³ Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg

This non-systematic review includes studies that present modern ideas about the feasibility, safety, and effectiveness of stereotactic radiation therapy in patients with primary and metastatic spinal tumor lesions, considering the nature and extent of the process and functional status. Local control after the initial treatment of patients is more than 80% in the 12-month follow. For postoperative stereotactic irradiation, the local control is 85–89%, after salvage therapy — 66–92%, and as an alternative to surgical decompression — 80–84%, with radioresistant metastases 83–85%. The analgesic effect reaches 65–79% with salvage therapy and 92–100% in other cases. Stereotactic radiation therapy can be used in 1 fraction of 16–24 Gy or 2–3–5 fractions of 20–25–30 Gy. Among the most significant complications of the method are compression fractures of vertebral bodies (11–39%) and myelopathy (1–5%). Careful selection of patients and modern planning techniques play a crucial role in successful treatment. The possibility of stereotactic radiation therapy in patients who have previously been irradiated is a clear advantage for this new option. The method significantly expands the range of specialized care for cancer patients, increases life expectancy, and improves its quality. The research involving various fractionation modes doses fraction is still ongoing. The technique requires high qualifications and sufficient experience from medical personnel and full-fledged diagnostic and radiotherapy equipment. Modern oncology approaches require optimized management of spine tumors, and many aspects of stereotactic radiation therapy remain unresolved and require further research.

Key words: primary and metastatic tumor lesions of the spine, stereotactic radiation therapy, prescriБЭД doses, radiation reactions and complications, local control, local progression, dose restrictions

Сведения об авторах

Арсеньев Андрей Иванович, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, ведущий научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, andrey.arseniev@mail.ru

Новиков Сергей Николаевич, д-р мед. наук, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, krokon@mail.ru

Канаев Сергей Васильевич, д-р мед. наук, главный научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, kanaev37@mail.ru

Барчук Антон Алексеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, barchuk.anton@gmail.com

Пономарева Ольга Игоревна, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, ponomarevaniio@mail.ru

Антипов Филипп Евгеньевич, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, antipovmd@gmail.com

Мережко Юрий Олегович, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, andrey.arseniev@mail.ru

Зозуля Антон Юрьевич, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, antonzozulya@yandex.ru

Мельник Юлия Сергеевна, физик, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, juliemeln@gmail.com

Нефёдов Андрей Олегович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, herurg78@mail.ru

Тарков Сергей Александрович, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tarkov.s.a@mail.ru

Аристидов Николай Юрьевич, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, nik.aristidov@mail.ru

Arseniev Andrey, MD, PhD, D.Sc, Professor, Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine. NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, andrey.arseniev@mail.ru

Novikov Sergey, MD, PhD, D.Sc, Head and Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine. NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, krokon@mail.ru

Kanaev Sergey, MD, PhD, D.Sc, Professor, Chief Researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, kanaev37@mail.ru

Barchuk Anton, MD, PhD, Senior Researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, barchuk.anton@gmail.com

Ponomareva Olga, MD, PhD, doctor, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, ponomarevaniio@mail.ru

Antipov Philip, doctor, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, antipovmd@gmail.com

Merezhko Yuri, doctor, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, andrey.arseniev@mail.ru

Zozulya Anton, MD, PhD, doctor, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, antonzozulya@yandex.ru

Melnik Yulia, physicist, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, juliemeln@gmail.com

Nefedov Andrey, MD, PhD, Senior Researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, herurg78@mail.ru

Tarkov Sergey, MD, PhD, thoracic surgeon, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, tarkov.s.a@mail.ru

Aristidov Nikolay, MD, PhD, thoracic surgeon, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, nik.aristidov@mail.ru

*В.Г. Андреев, Э.Д. Акки, В.В. Барышев, Ф.Е. Севрюков, В.В. Польшин, В.А. Рожнов,
С.Н. Вдовина, В.А. Панкратов*

Пострадиационные вторые злокачественные опухоли после комбинированного лечения заболеваний верхних дыхательных путей. Обзор литературы и описание клинических наблюдений

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава Российской Федерации, г. Обнинск

Проблема развития вторых опухолей после лучевой терапии злокачественных новообразований в последнее время стала достаточно актуальной. Вместе с тем, серьёзных исследований по данной тематике нет. Изучение современных баз данных PubMed, Google Scholar, Scopus, РИНЦ показало, что ещё в 1908 г. было опубликовано сообщение о радиационно-индуцированном раке кожи. В 1948 г. сформулированы критерии, позволяющие говорить о радиационно-индуцированном характере вторых опухолей, развившихся в области полей облучения первичных опухолей. При этом вторые опухоли, как правило, имеют строение сарком с частотой встречаемости от 0,03 до 0,8%.

Целью работы является проведение систематизации и обобщения данных литературы, а также представление собственных клинических наблюдений.

Анализ имеющихся в нашем распоряжении данных позволяет заключить, что сроки возникновения радиационно-индуцированных опухолей колеблются от 2-х до 34-х лет. В связи с этим сроки наблюдения за всеми больными, получавшими как самостоятельное, так и пред- и послеоперационное лучевое лечение, должны быть постоянными в течение всей жизни пролеченных пациентов.

Ключевые слова: обзор литературы, плоскоклеточный рак гортани, плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости носа, саркома гортани, меланома слизистой оболочки полости носа, радиационно-индуцированные опухоли

В течение предыдущих 30–40 лет имело место существенное увеличение развития вторых злокачественных опухолей различных локализаций [1, 2]. Впервые случаи радиационно-индуцированного рака кожи были описаны Friebe H. и соавт. в 1908 г. [5]. При этом возникают как синхронные первично множественные опухоли, так и опухоли, развивающиеся в разное время

после диагностики и лечения первичного новообразования. Четких данных о причинах такой тенденции до настоящего времени не установлено. В последнее время в онкологии достаточно широкое распространение получило органосберегающее комбинированное лечение, когда, помимо различных по объему хирургических резекций пораженного органа, пациенты получают пред- или послеоперационное лучевое воздействие и/или лекарственную терапию. Органосберегающее лечение позволяет сохранить большую часть пораженного органа, что может быть косвенно связано с возникновением вторых опухолей этой же анатомической структуры. Редкость подобных случаев, неопределенность в диагностике и лечении, а также в периодах наблюдения за такими пациентами, послужило основанием для обобщения имеющихся в нашем распоряжении клинических случаев и данных литературы.

Критерии радиационно-индуцированных опухолей были сформулированы Sahan W.G. и соавт. в 1948 г. [6]. Эти критерии следующие:

- 1 — пациенту проводили лучевую терапию;
- 2 — радиационно-индуцированное злокачественное новообразование возникло в ранее облученном поле;
- 3 — имеется морфологическое подтверждение злокачественной опухоли;
- 4 — латентный период составляет не менее 5 лет между облучением и проявлением вторичной опухоли, как правило, саркомы, что позволяет исключить рецидив;
- 5 — разное морфологическое строение первичной и вторичной опухоли [6–10].

Эти критерии являлись общепринятыми в течение всех последующих лет, хотя в доступной литературе описывают случаи возникновения радиационно-индуцированных опухолей из разных видов тканей [8, 9].

В 1999 г. были частично пересмотрены выше сформулированные критерии в части уменьшения сроков возникновения вторичных опухолей [11]. Brady M.S. и соавт. [7] сообщил, что у 15% пациентов вторичные постлучевые злокаче-

ственные новообразования развиваются ранее 5 лет после лучевой терапии. Засвидетельствовано так же, что отсутствует связь между совокупной дозой облучения и сроком возникновения радиационно-индуцированных сарком [8]. Тем не менее, точного механизма развития радиационно-индуцированных опухолей до настоящего времени не существует. Рассматриваются некоторые механизмы генетических изменений, приводящие к злокачественной трансформации [8, 12], в том числе и в клетках, не подвергавшихся непосредственному лучевому воздействию.

В доступной литературе нами обнаружены лишь единичные работы, касающиеся развития вторых опухолей, преимущественно сарком, в зоне предыдущего лучевого лечения различных заболеваний, в том числе хронической патологии, в дозах около 30 Гр. По данным Mark R.J. и соавт. [3], частота развития сарком после лучевой терапии составляет от 0,03% до 0,8% по всем локализациям. Авторы проанализировали результаты лечения различных опухолей с применением лучевой терапии с 1955 г. у более чем 1500 пациентов. При дальнейшем наблюдении у 37 больных из них выявлены саркомы в области ранее применявшихся полей облучения. Время возникновения вторых опухолей составило в среднем 12 лет. В области головы и шеи возникло 4 опухоли. У одного больного — с ранее леченной рецидивирующей опухолью околоушной слюнной железы, у одного — раком гортани, у одного — аденокарциномой щитовидной железы, у одного — раком носоглотки (плоскоклеточный рак носоглоточного типа). Дозы лучевой терапии колебались от 30 Гр до 124 Гр.

Amendola В.Е. и соавт. [4] приводят данные по развитию индуцированных сарком у 23 пациентов, наблюдавшихся с 1934 по 1983 г. в медицинском центре Мичиганского университета. Средний срок возникновения сарком после проведенного лучевого лечения составил 13 лет, с минимальным периодом 3 года и максимальным — 34 года. При этом диагностировано 13 радиационно-связанных сарком костей и мягких тканей. Доза лучевого воздействия колебалась от 25 Гр до 72 Гр. Вместе с тем, у одного пациента доза лучевой терапии составила всего 8 Гр после лечения артрита коленного сустава. Остальные 10 пациентов получали ортовольтное и/или брахитерапевтическое облучение отдельно или в сочетании с внешним лучевым воздействием. Авторы не приводят статистики развития вторичных сарком в области головы и шеи.

Радиационно-индуцированные саркомы встречаются относительно редко, составляют около 5% от всех сарком [7, 9]. Согласно данным Brady M.S. и соавт. [7], частота возникновения вторичных сарком имеет место от 0,035

до 0,2% среди всех больных, получавших ранее лучевую терапию. Эти данные подтверждаются Demirkan F. и соавт. [10] сообщивших о 0,1% развития вторичных сарком мягких тканей у больных, получивших лучевую терапию по поводу рака. Другие авторы [4, 13, 14] суммируя показатели заболеваемости саркомой после лучевой терапии, приводят цифры от 0,03 до 0,3%.

Можно предположить, что из-за увеличения длительности жизни в сочетании с улучшением результатов лечения онкологических заболеваний, количество вторичных опухолей может увеличиваться [9, 10].

Связь между общей или кумулятивной дозой облучения, корреляцией между модальностью и формой лучевой терапии, частотой радиационно-индуцированных сарком, в международной литературе не прослеживается [9]. Wong F.L. и соавт. [15] показали зависимость «доза-ответ» от облучения для всех сарком и, впервые, для сарком мягких тканей у людей.

Радиационно-индуцированные саркомы в области головы и шеи развиваются примерно в 1% случаев и являются, в таких случаях, редким заболеванием. Несмотря на редкость выявления подобных патологических состояний, это вызывает интерес к ним как к долгосрочным или поздним осложнениям лучевой терапии, в том числе, в области головы и шеи. Согласно имеющимся сообщениям, наиболее часто в области головы и шеи встречаются следующие радиационно-индуцированные саркомы: остеогенная саркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, ангио- и лимфосаркома, а также, саркомы из веретенообразных клеток [7, 9, 10, 13, 16] к которым относятся лейомиосаркомы и некоторые виды меланом.

Лейомиосаркомы органов головы и шеи встречаются крайне редко, так как гладкие мышцы в этой области имеются, главным образом, в стенках сосудов [18–22]. Это злокачественная мезенхимальная опухоль из веретенообразных клеток.

Dry S.M. и соавт. [18] изучили данные мировой литературы, на тот момент менее 50 случаев лейомиосаркомы полости рта, и сделали вывод, что данная опухоль не является склонной к прогрессированию и метастазированию. Siraj F. и соавт. [17] описали случай развития радиоиндуцированной лейомиосаркомы через 4 года после лучевой терапии плоскоклеточного рака полости рта.

Наиболее полный и актуальный обзор литературы по возникновению вторичной лейомиосаркомы в области полей облучения после лечения рака молочной железы представили Liu Y. и соавт. [24]. Авторы проанализировали имеющиеся данные и привели собственное клиническое

наблюдение. Больная раком левой молочной железы получила хирургическое органосохранное лечение, затем, в течении года, лекарственное лечение, с последующей лучевой терапией в суммарной очаговой дозе (СОД) 60 Гр. Через 2 года диагностирована лейомиосаркома в зоне предшествующей лучевой терапии.

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о возможном развитии радиоиндуцированных опухолей (преимущественно сарком) в области полей облучения в разные сроки после лучевой терапии первичного заболевания.

В большинстве случаев авторы сообщают о плохих результатах лечения этого вида сарком в области головы, при этом 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 10% [13, 23].

Лечение вторых опухолей, в том числе и сарком, как правило, хирургическое. Что касается развития вторых опухолей верхних дыхательных путей, то такие описания встречаются крайне редко в виде клинических случаев, в которых пациенты получали лучевое лечение, как в пред- так и в послеоперационном периодах, в разных дозах с различными параметрами.

Преобладающим злокачественным новообразованием гортани является плоскоклеточный рак (95%), саркома гортани составляет всего 0,3–1% от всех злокачественных опухолей этой локализации, что коррелирует с частотой развития солитарных фиброзных опухолей [25, 26]. Как было отмечено, риск развития сарком после лучевой терапии в области головы и шеи является чрезвычайно низким. К редким случаям относится и радиационно-индуцированные опухоли веретенноклеточного строения, например, лейомиосаркомы и меланомы. В литературе встречается несколько единичных публикаций о первично множественном метакронном злокачественном заболевании гортани после излеченного плоскоклеточного рака, когда в последующем была выявлена саркома верхних дыхательных путей [27, 28]. Ниже мы представляем три редких клинических случая второго новообразования, у пациентов с пролеченным плоскоклеточным раком гортани (2 случая) и полости носа (1 случай), получивших ранее комбинированное органосберегающее лечение с предоперационной лучевой терапией.

Клинический случай 1

Пациент В., 1941 г.р., обратился в ФГБУ МРНЦ МЗ РФ в январе 2005 г. с жалобами на осиплость. При ларингоскопии выявлено, что опухоль поражала правую голосовую складку, подвижность элементов гортани при фонации ограничена. При пальпации шеи увеличенные лимфоузлы не определяются (рис. 1). Произве-

дена биопсия образования. Гистологическое заключение: плоскоклеточный ороговевающий рак. Установлено основное заболевание: Рак гортани cT2N0M0. На первом этапе условно комбинированного лечения была проведена термохимиолучевая терапия: лучевая терапия по 2 Гр 5 р/нед. до СОД 30 Гр, одновременно с химиотерапией (цисплатин 100 мг/м²) и четыре сеанса локальной УВЧ гипертермии, температура повышалась до 41–43 градусов, контролировалась внутритканевым датчиком. После 2-недельного перерыва в лучевом лечении, зафиксирована регрессия менее чем 50% (рис. 2), опухоль была признана радиорезистентной. На втором этапе выполнена боковая резекция гортани справа с сохранением щитовидного хряща. Гистологическое исследование операционного материала: плоскоклеточный рак, края резекции без признаков опухолевого роста. Послеоперационный период протекал без особенностей. Лечение проводилось в рамках внутреннего исследовательского протокола. Разделительная и дыхательная функции гортани восстановлены полностью, деканюлирован на 14-е сутки.



Рис. 1. Пациент В. Опухоль правой голосовой складки



Рис. 2. Пациент В. Состояние после лучевой терапии, регрессия менее 50%



Рис. 3. Пациент В. Рецидив опухоли через 9 лет. Бугристая опухоль исходит из правой половины гортани

В течение 9 лет при регулярном динамическом наблюдении — без признаков рецидива и метастазирования опухоли. В июне 2014 г, по месту жительства, диагностирован рецидив заболевания, и, учитывая наличие субкомпенсированного стеноза гортани — произведена трахеостомия. Пациент направлен в Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба (МРНЦ).

При ларингоскопии: дыхание через трахеостому. Бугристая опухоль, полностью обтурирующая просвет, исходит из правой половины гортани (рис. 3). Произведена биопсия образования. Гистологическое заключение: фибросаркома. Все морфологические исследования проводились в клинике МРНЦ.

Установлено основное заболевание: С97. Злокачественное новообразование множественных локализаций. Асинхронное течение: Рак гортани cT2N0M0. Пост. Комбинированное лечение в 2005 г. Саркома гортани.

18.07.2014 г. проведено хирургическое лечение в объеме ларингэктомии. Гистологическое исследование операционного материала: изъязвленная высокодифференцированная фибросаркома. Пациент поставлен на учет для динамического наблюдения. В течении трех лет без признаков рецидива и метастазирования.

Клинический случай 2

Пациент Б, 1950 г.р., находится под наблюдением в МРНЦ с января 1997 г. с жалобами на осиплость. По месту жительства выявлена опухоль гортани, произведена биопсия, гистологическое заключение — плоскоклеточный неороговевающий рак. При ларингоскопии — в области передней комиссуры, больше слева, определяется опухоль, распространяющаяся на

подскладочное пространство, которое препятствует правильному смыканию голосовых складок, подвижность при фонации сохранена. На шее пальпируемых узлов не определяется.

Установлено основное заболевание: Рак гортани cT2N0M0. С 13.02.1997 г. по 11.04.1997 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии методом дробления дневной дозы до СОД 68 Гр. одновременно с двумя циклами химиотерапии — цисплатин 100 мг/м². Визуально при ларингоскопии — полная регрессия опухоли. Пациент поставлен на учет для динамического наблюдения.

19.04.2001 г. выявлен рецидив заболевания, произведена биопсия опухоли. Результат гистологического и иммуногистохимического исследований — злокачественная мезенхимальная опухоль (саркома). Установлено основное заболевание: С97. Злокачественное новообразование множественных локализаций. Асинхронное течение: рак гортани cT2N0M0. Химиолучевое лечение в 1997 г. Саркома гортани.

С 15.05.2001 г. по 24.05.2001 г. предоперационный курс дистанционной лучевой терапии по 5 Гр. 2 р/нед. до СОД 20 Гр. 25.05.2001 г. хирургическое лечение в объеме ларингэктомии. Послеоперационный период осложнился некрозом мягких тканей шеи, с формированием глоточно-го свища. Лечение проводилось в соответствии с внутренним исследовательским протоколом. Находился под наблюдением в Центре по ноябрь 2003 г. Видеофиксация опухолевого поражения, нами не проводилось из-за отсутствия технических возможностей. Умер от причин, не связанных с основным заболеванием.

Клинический случай 3

Пациентка А. В 2006 г. в МРНЦ было установлено основное заболевание — рак полости носа справа cT2N0M0 II ст. (рис. 4). После обследования проведено комбинированное лечение: предоперационная лучевая терапия СОД 24 Гр (рис. 5)+не отсроченная операция в объеме, удаление опухоли полости носа справа.

Пациентка постоянно находилась под динамическим наблюдением в клинике. По месту жительства в декабре 2019 г. выявлен рецидив (рис. 6), произведена биопсия опухоли: морфологическая картина соответствует малопигментной эпителио-веретенноклеточной меланоме слизистой оболочки.

20.08.2019 г. в МРНЦ выполнена эмболизация ветвей наружной сонной артерии справа с гемостатической целью, далее, 21.08.2019 г. — резекция верхней челюсти с удалением опухоли. Морфологическое заключение по послеоперационному материалу — малопигментная эпи-

телио- веретенчатая меланома слизистой оболочки. Все морфологические исследования проводились в клинике МРНЦ. Пациентка находится под динамическим наблюдением в МРНЦ.



Рис. 4. Пациентка А. Рак полости носа справа cT2N0M0 II ст., 2006 г.



Рис. 5. Пациентка А. После проведенного комбинированного лечения



Рис. 6. Пациентка А. Рецидив — малопигментная эпителио-веретенчатая меланома слизистой оболочки, 2016 г.

Таким образом, лучевая терапия играет ключевую роль в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи, что определяет возникновение вторичных опухолей после проводимого ранее пред- или послеоперационного лучевого лечения. Сроки возникновения вторичных опухолей составляют от 2-х до 34-х лет, как правило, это саркомы различного морфологического строения или другие неэпителиальные опухоли. Отличительные клинические и морфологические признаки вторичных радиационно-индуцированных опухолей на сегодняшний день выявить не удалось. Наши клинические случаи показывают, что лечение пациентов злокачественными опухолями головы и шеи требует длительного, строгого динамического наблюдения, так как ранняя диагностика радиоиндуцированных опухолей имеет решающее значение для своевременного эффективного лечения, в том числе и при развитии вторых опухолей. Хотя приведенные клинические случаи разнятся в методиках лечения и дозах лучевой терапии, можно предположить развитие вторых радиоиндуцированных новообразований, на основании их возникновения в ранее облученных полях с латентным периодом при отсутствии рецидива первичного заболевания по данным морфологического исследования. Тем не менее, во всех случаях пациентам проведено органосохраняющее лечение с облучением и операцией в разных последовательностях. Все это свидетельствует о необходимости тщательного и длительного наблюдения за данной категорией пролеченных пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018 [Kaprin A.D. The state of oncological care for the population of Russia in 2017 / Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. Moscow: FSBI «Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen» of the Ministry of Health of Russia, 2018 (In Russ.)].
- Рухадзе Г.О., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Риск развития метакронных злокачественных опухолей после хирургического и комбинированного (с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией) лечения больных раком желудка // Сибирский онкологический журнал. 2013;59(5):17–19 [Ruhadze GO, Skoropad VYu, Berdov BA. The risk of developing metachronous malignant tumors after surgical and combined (with preoperative and intraoperative radiation therapy) treatment

- of patients with gastric cancer // *Sibirskii onkologicheskii jurnal*. 2013;59(5):17–19 (In Russ.).
3. Mark RJ, Poen J, Tran LM et al. Postirradiation sarcomas. A single-institution study and review of the literature // *Cancer*. 1994;73:2653–62.
 4. Amendola BE, Amendola MA, McClatchey KD, Miller CH. Radiation-associated sarcoma: a review of 23 patients with postradiation sarcoma over a 50-year period // *Am J Clin Oncol*. 1989;12:411–5.
 5. Friebe H. Demonstration eines Cancroid des rechten Handrueckens, das sich nach langdauernder Einwirkung von Roentgenstrahlen entwickelt hatte // *Fortschritte auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen*. 1902;6:106–111.
 6. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases // *Cancer*. 1948;1:3–29. doi:10.1002/1097-0142(194805)1:1<3::AID-CNCR2820010103>3.0.CO;2-7
 7. Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue // *Arch Surg*. 1992;127:1379–1385.
 8. Sale KA, Wallace DI, Girod DA, Tsue TT. Radiation-induced malignancy of the head and neck // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:643–645. doi:10.1016/j.otohns.2004.05.012
 9. König O, Bockmühl U, Lammert I. Radiation-associated malignant fibrous histiocytoma of the oropharynx // *HNO*. 2001;49:59–62. doi:10.1007/s001060050709
 10. Demirkan F, Ünal S, Cenetoglu S, Cinel L. Radiation-induced leiomyosarcomas as second primary tumors in the head and neck region: report of 2 cases // *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:259–263. doi:10.1053/joms.2003.50029
 11. Murray EM, Werner D, Greeff EA. Postradiation sarcomas: 20 cases and literature review // *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 1999;45:951–961. doi:10.1016/S0360-3016(99)00279-5
 12. Little JB. Radiation carcinogenesis // *Carcinogenesis*. 2000;21:397–404. doi:10.1093/carcin/21.3.397
 13. Patel SG, See AC, Williamson PA et al. Radiation induced sarcoma of the head and neck // *Head Neck*. 1999;21:346–354. doi:10.1002/(SICI)1097-0347(199907)21:4<346::AID-HED9>3.0.CO;2-B
 14. Taghian A, De Vathaire F, Terrier P et al. Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:346–367.
 15. Wong FL, Boice JD, Abramson DH et al. Cancer incidenc after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk // *JAMA*. 1997;278:1284–1285. doi:10.1001/jama.278.15.1262
 16. Enzinger FM, Sharon WW. Soft tissue tumors. 3. St Louis: MO, Mosby, 1995:355–380.
 17. Siraj F, Dalal V, Kaur M, Suri K. Radiation-induced Leiomyosarcoma of the Oral Cavity: A Rare Occurrence Detected on 18F-FDG PET/CT. *World J Nucl Med*. 2016;15(3):212–4. doi:10.4103/1450-1147.172306.
 18. Dry SM, Jorgensen JL, Fletcher CDM. Leiomyosarcomas of the oral cavity: an unusual topographic subset easily mistaken for nonmesenchymal tumours // *Histopathology*. 2000;36:210–220. doi:10.1046/j.1365-2559.2000.00814.x
 19. Oncel S, Doganay M, Ozer A et al. Leiomyosarcoma of the parotid gland // *J Laryngol Otol*. 1996;110:401–403.
 20. Sozeri B, Onerci M, Hosal S, Ruacan S. Primary gingival leiomyosarcoma // *J Laryngol Otol*. 1992;10:46–47.
 21. Rowe-Jones JM, Solomons NB, Ratcliffe NA. Leiomyosarcoma of the larynx // *J Laryngol Otol*. 1994;108:359–362.
 22. Zbaren P, Ruchti C. Leiomyosarcoma of the middle ear and the temporal bone // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103:537–541.
 23. Van der Laan BF, Baris G, Gregor RT et al. Radiation-induced tumours of the head and neck // *J Laryngol Otol*. 1995;109:346–349.
 24. Liu Y, Wang J, Su R et al. Postoperative radiotherapy-induced leiomyosarcoma in breast cancer: a case report and literature review // *Breast Cancer*. 2020. doi:10.1007/s12282-020-01050-x
 25. Горбань Н.А., Попучиев В.В., Барышев В.В. Прогностические критерии течения плоскоклеточного рака гортани (Обзор литературы) // *Опухоли головы и шеи*. 2013;(1):33–38 [Gorban' NA, Popuchiev VV, Baryshev VV. Prognostic criteria for the course of squamous cell carcinoma of the larynx (Literature review) // *Opukholi golovy i shei*. 2013;(1):33–38 (In Russ.)].
 26. Барышев В.В., Андреев В.Г., Акки Э.Д. и др. Солитарные фиброзные опухоли головы и шеи. Обзор проблемы // *Сибирский онкологический журнал*. 2016;15(1):67–72 [Baryshev VV, Andreev VG, Akki ED et al. Solitary fibrous tumors of the head and neck. Problem overview // *Sibirskii onkologicheskii jurnal*. 2016;15(1):67–72 (In Russ.)].
 27. Post-radiation Atypical Vascular Lesion / Angiosarcoma Arising in the Larynx. K. M. Mudaliar, corresponding author R. Borrowdale, and S. Mehrotra // *Head Neck Pathol*. 2014;8(3):359–363.
 28. Chondrosarcoma of the larynx after radiation treatment for vocal cord cancer. Glaubiger DL1, Casler JD, Garrett WL, Yuo HS, Lillis-Hearne PK.

Поступила в редакцию 05.03.2022 г.

V.G. Andreev, E.D. Akki, V.V. Baryshev, F.E. Sevryukov,
V.V. Polkin, V.A. Rozhnov, S.N. Vdovina,
V.A. Pankratov

Post-radiation second malignant tumors after combined treatment of diseases of the upper respiratory tract. Literature review and description of clinical observations

A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation

The problem of the development of the second tumors after radiation therapy of malignant neoplasms has recently become quite relevant. However, there are no serious studies on this topic. A study of modern databases PubMed, Google Scholar, Scopus, RSCI showed that in 1908 first report on radiation-induced skin cancer was published. In 1948, criteria were formulated that allows us to speak about the radiation-induced nature of the second tumors that developed in the area of the radiation portals used for the irradiation of primary tumors. At the same time, the second tumors, as a rule, have the structure of sarcomas with a frequency of occurrence from 0.03 to 0.8%.

The aim of the work is to systematize and generalize the literature data and present our own clinical observations as well.

An analysis of the data at our disposal allows us to conclude that the timing of the onset of radiation-induced tumors ranges from 2 to 34 years. In this regard, the terms of observation of all patients who received both independent and pre- and postoperative radiation treatment should be constant throughout the life of the treated patients.

Key words: literature review, squamous cell carcinoma of the larynx, squamous cell carcinoma of the nasal mucosa, laryngeal sarcoma, melanoma of the nasal mucosa, radiation-induced tumors

Сведения об авторах

Андреев Вячеслав Георгиевич, д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4, andreev@mrrc.obninsk.ru

Акки Эрнест Дильяверович, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4, erni_81@mail.ru

Барышев Владимир Викторович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4, vlbaryshev@mail.ru

Севрюков Феликс Евгеньевич, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4, sevrukovf@mail.ru

Полькин Вячеслав Викторович, канд. мед. наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4, polkin83@mail.ru

Рожнов Виталий Анатольевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4, vit@mrrc.obninsk.ru

Вдовина Светлана Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4, vdovina@mrrc.obninsk.ru

Панкратов Владимир Александрович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний головы, шеи, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4, pankratov@mrrc.obninsk.ru

Andreev Vyacheslav Georgievich, Doct. Med. Sci., chief researcher, Department of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba — branch of the National Medical Research Radiological Centre, 4 Koroleva str., Obninsk, 249036, Russia, andreev@mrrc.obninsk.ru

Akki Ernest Dilyaverovich, researcher, Department of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba — branch of the National Medical Research Radiological Centre, 4 Koroleva str., Obninsk, 249036, Russia, erni_81@mail.ru

Baryshev Vladimir Viktorovich, Cand. Med. Sci., senior researcher, Department of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba — branch of the National Medical Research Radiological Centre, 4 Koroleva str., Obninsk, 249036, Russia, vlbaryshev@mail.ru

Sevryukov Feliks Evgen'evich, Cand. Med. Sci., leading researcher, Department of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba — branch of the National Medical Research Radiological Centre, 4 Koroleva str., Obninsk, 249036, Russia, sevrukovf@mail.ru

Pol'kin Vyacheslav Viktorovich, Cand. Med. Sci., head of Department of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba — branch of the National Medical Research Radiological Centre, 249036, Russia, Obninsk, Koroleva street, 4, polkin83@mail.ru

Rozhnov Vitalij Anatol'evich, Doct. Med. Sci., leading researcher, Department of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba — branch of the National Medical Research Radiological Centre, 4 Koroleva str., Obninsk, 249036, Russia, vit@mrrc.obninsk.ru

Vdovina Svetlana Nikolaevna, Cand. Med. Sci., researcher, Department of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba — branch of the National Medical Research Radiological Centre, 4 Koroleva str., Obninsk, 249036, Russia, vdovina@mrrc.obninsk.ru

Pankratov Vladimir Aleksandrovich, Doct. Med. Sci., leading researcher, Department of radiation and surgical treatment of diseases of the head, neck, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba — branch of the National Medical Research Radiological Centre, 4 Koroleva str., Obninsk, 249036, Russia, pankratov@mrrc.obninsk.ru

Паньшин Г.А.

Технологические достижения в радиотерапии злокачественных опухолей головного мозга

ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

На сегодняшний день радиотерапия играет решающую роль в лечении злокачественных опухолей головного мозга. При этом, в целом, недавние достижения в клинической онкологии, касающиеся современных методов радиотерапевтического лечения злокачественных новообразований, в отличие от уже ставшей традиционной 3D-конформной радиотерапией (3D-CRT), включают ее использование с модулированной интенсивностью (IMRT), дуговой терапии с объемной модуляцией (VMAT) и стереотаксической радиохирургии (SRS). Все эти методы позволяют доставлять более высокие дозы облучения к целевому объему, в то же время, снижая риск повышенной токсичности для нормальных тканей, по сравнению с уже устоявшейся 3D-конформной радиотерапией (3D-CRT). Более того, в настоящее время протонная терапия может представлять собой альтернативу фотонному облучению из-за более благоприятного распределения дозы по объему мишени. В представляемом обзоре, предлагается краткое сообщение о последних технологических достижениях в радиотерапии злокачественных опухолей головного мозга и их клиническое влияние на специальное лечение данной категории нейроонкологических больных.

Ключевые слова: злокачественные опухоли головного мозга, технологические достижения радиотерапии

Введение

В настоящее время радиотерапия (РТ) играет решающую роль в лечении первичных и вторичных злокачественных опухолей головного мозга. За последние несколько десятилетий РТ стала свидетелем технических достижений во всех аспектах данного вида специального лечения злокачественных новообразований, включая улучшение иммобилизации пациента, визуализацию, планирование лечения и доставку вполне определенной дозы ионизирующего излучения в запланированный объем облучаемых тканей. При этом, основной целью сохранения нормальных тканей является снижение развития возможной

потенциальной долгосрочной токсичности РТ при одновременном сохранении эффективности при ее реализации. Следует подчеркнуть, что в последние годы радиотерапевтические методы специального лечения злокачественных новообразований эволюционировали от 3D-конформной радиотерапии (3D-CRT) до радиотерапии с модулированной интенсивностью (IMRT), дуговой терапии с объемной модуляцией (VMAT) и стереотаксических методов, включая либо стереотаксическую радиохирургию (SRS), либо фракционную стереотаксическую радиотерапию (FSRT). Кроме того, на сегодняшний день существует вполне определенный интерес к использованию терапии элементарными частицами для лечения злокачественных опухолей головного мозга из-за их способности локально концентрировать дозу, например, протонов и ионов, в наведенном по изображению целевом объеме облучаемых тканей, одновременно значительно щадя окружающие здоровые ткани.

Радиотерапия с модулированной интенсивностью (IMRT) и дуговая терапия с объемной модуляцией (VMAT)

Радиотерапия с модулированной интенсивностью представляет собой основную эволюцию 3D-CRT, поскольку она позволяет лучше распределять дозу радиации в целевом объеме и доставлять высококонформное облучение, в том числе и в вогнутые и неправильной формы целевые анатомические объемы, подверженные лучевому воздействию [1]. При этом, в отличие от обычной РТ, интенсивность пучков излучения подается в виде последовательности множества небольших лучей, модулированных многопестковым коллиматором (МЛК) в динамическом режиме свипирования (скользящее окно) или в пошаговом режиме с использованием сложного компьютеризированного оптимизационного планирования (обратное планирование). В клинической практике радиотерапевт определяет объем мишени и указывает предписанную дозу облучения на мишень и органы риска (ОР). На основе этих параметров компьютерное программное обеспечение оптимизирует траектории движения или формы

сегментов МЛК для достижения такой модуляции интенсивности, которая способствовала бы созданию наибольшего соответствия максимальной дозы в мишени при минимизации радиационного облучения окружающих нормальных тканей и ОР. Кроме того, метод IMRT можно использовать для доставки различных доз радиации к разным целевым объемам в одной фазе в качестве одновременного интегрированного усиления [2].

Дальнейшая эволюция метода IMRT представлена VMAT, в котором доза облучения непрерывно доставляется по мере того, как гентри линейного ускорителя (LINAC) вращается вокруг пациента по одной или нескольким дугам [3]. При этом, VMAT обеспечивает высококонформное распределение дозы в опухоли за счет модуляции интенсивности пучка излучения, мощности дозы и скорости вращения гентри, сокращая при этом время лечения и уменьшая количество доставляемых мониторинговых единиц, по сравнению с обычной IMRT. Вместе с тем, особо хотелось подчеркнуть, что недавний прогресс в фотонном облучении представлен новым поколением LINAC с пучками без выравнивающего фильтра (ВФ) [4].

Таким образом, более короткое время доставки дозы радиации потенциально может уменьшить количество возможных ошибок и повысить точность радиотерапевтического лечения, и, таким образом, в какой-то мере, способствовать повышению общей комфортности специального обслуживания больных.

При этом, удаление ВФ позволяет увеличить мощность дозы до четырех раз по сравнению с традиционными пучками ионизирующего излучения. Следует подчеркнуть, что повышенная конформность радиотерапевтического лечения, достигаемая с помощью методов IMRT и VMAT, может позволить подведение к запланированному объему облучаемых тканей повышенной радиационной дозы или применения схемы гипофракционированного облучения без увеличения при этом токсичности для нормальных тканей и, таким образом, способствовать усилению местного контроля над опухолью и, тем самым, соответственно, и определенному повышению сроков выживаемости больных. Касаясь, в частности, непосредственно опухолей головного мозга, необходимо подчеркнуть, что IMRT и VMAT все чаще используются для сохранения гиппокампа у пациентов, подвергающихся радиотерапии по поводу первичных и вторичных опухолей головного мозга, с целью, в частности, предотвращения долгосрочного ухудшения нейрокогнитивной функции [5]. В целом, при глиомах низкой или высокой степени злокачественности IMRT и VMAT обеспечи-

вают высокое соответствие аналогичности мишени и запланированного объема облучаемых тканей, а также лучшее сохранение критических тканей, включая гиппокамп и ствол мозга, что, несомненно, приводит к снижению поздней токсичности, связанной с проведением радиотерапии. Однако, необходимо подчеркнуть и тот факт, что, в то время как дозиметрическое превосходство IMRT и VMAT над 3DCRT было четко продемонстрировано при радиотерапевтическом лечении различных типов злокачественных опухолей головного мозга [6, 7], для возможной окончательной оценки клинических преимуществ этих методов с точки зрения повышения эффективности специального лечения и одновременного снижения радиационно-индуцированной поздней токсичности, необходимы рандомизированные исследования. При этом, высказывались вполне определенные опасения по поводу риска развития вторичных злокачественных новообразований из-за более высокой интегральной дозы, получаемой окружающими здоровыми тканями при использовании этих современных методов, особенно у пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни [8]. При этом, необходимо подчеркнуть, что расчетная частота риска развития вторичного рака при использовании IMRT для лечения опухоли головного мозга составляет примерно 130/10 000 человек в год [9].

Стереотаксическая конформная радиотерапия (IGRT, СКРТ)

Стереотаксическое облучение реализуется с помощью улучшенной иммобилизации пациента, достигаемой за счет использования либо каркасной, либо безрамной масочной стереотаксической системы, что приводит к субмиллиметровой точности репозиционирования пациента. При этом, доза облучения может доставляться к облучаемому объему тканей как в виде одной фракции, так и при многофракционированной СКРТ (2–5 фракций) или как стандартная фракционированная конформная радиотерапия (1,8–2,0 Гр на фракцию). При этом, основным преимуществом СКРТ является возможность уменьшать объем нормальной ткани головного мозга, в какой-то мере, все-таки, облучаемой при высоких дозах радиации, локализуемой в очаге поражения, и, таким образом, способствующей минимизации риска развития отдаленных последствий лечения [10]. СКРТ может быть реализована с использованием источника гамма-излучения (кобальте-60, Gamma Knife™) или тормозного излучения медицинского линейного ускорителя для радиотерапии (LINAC SRS). При этом, в своей наиболее часто используемой форме,

гамма-нож содержит 201 небольшой источник гамма-излучения из кобальта-60, расположенных в виде полусферы внутри толсто экранированной конструкции. Первичный коллиматор направляет излучение этих источников в общую точку фокусировки. В LINAC SRS доза доставляется с использованием нескольких дуг или лучей, что приводит к аналогичной высокой разнице в дозе между мишенью и нормальной тканью мозга. При этом, градиенты изодоз можно улучшить с помощью модуляции интенсивности лучей, ограничения углов гентри и длины дуги, микроколлимации и применения дозиметрических планов облучения с несколькими изоцентрами. Следует подчеркнуть, что, использование VMAT для SRS с LINAC без ВФ позволяет сократить общее время лечения по сравнению с доставкой дозы радиации с использованием обычных лучей с выравнивающим фильтром [11]. В настоящее время стереотаксическая радиохирurgia (SRS) реализуется на CyberKnife (Accuray, США), являющимся относительно новым технологическим устройством, которое сочетает в себе мобильный миниатюрный LINAC, установленный на роботизированной лечебной руке с 6 степенями свободы и с роботизированной системой управления изображением. Пациенты фиксируются в термопластической маске, и система позволяет проводить как однофракционированную, так и многофракционированную SRS с достижением того же уровня точности наведения пучка излучения, что и при SRS на основе каркасной, масочной стереотаксической системы. Следует подчеркнуть, что стереотаксическая радиохирurgia (SRS) в лечении как первичных злокачественных опухолей головного мозга, так и при его метастатическом поражении быстро развивается, и, в настоящее время, SRS широко применяется для лечения пациентов, имеющих до 10 метастазов в головной мозг, в качестве альтернативы радиотерапии всего мозга, с целью снижения возможного риска развития выраженных нейрокогнитивных нарушений, могущих возникать при его тотальном облучении [12, 13]. При этом, SRS на основе LINAC обычно выполняется с использованием одного изоцентра для лечения каждого поражения. В то же время, недавно была проведена оценка использования метода одного изоцентра для одновременного лечения множественных метастазов в головной мозг за один или несколько сеансов [14].

Радиотерапия под визуальным контролем (РТВК)

Доставка определенной дозы радиации в запланированный целевой объем с помощью IMRT или VMAT обеспечивает достаточно

крутой градиент доз между объемом мишени и окружающими тканями, поскольку существует вполне определенный риск топографического смещения опухоли в силу различных причин (дыхание, физиологическое смещение близ расположенных органов и тканей) и, таким образом, недополучение запланированной дозы радиации или, наоборот, переоблучение, как самой опухоли, так и органов риска. Проведение радиотерапии под визуальным контролем обычно означает использование частых изображений пациента в процедурном радиотерапевтическом кабинете с целью повышения точности доставки излучения на протяжении всего процесса получения изображения, и его сопоставления с эталонными изображениями и одновременно корректировки настроек. При этом, было показано, что ежедневная РТВК значительно снижает возможные ошибки в реализации запланированного плана радиотерапии [15]. Следует отметить, что в настоящее время используется несколько онлайн-устройств для 2D- и 3D-визуализации, непосредственно интегрированных в LINAC, включая киловольтную и мегавольтную рентгеновскую визуализацию, киловольтную конусно-лучевую компьютерную томографию (kV-СВСТ) и мегавольтную односрезовую компьютерную томографию на спиральной томотерапии. В мегавольтной компьютерной томографии при спиральной томотерапии РТВК выполняется лечебным лучом, который вращается вокруг пациента при движении кушетки. Поскольку изображения получаются и объединяются с эталонными изображениями, поступательное и вращательное смещения от ожидаемого целевого положения рассчитываются программным обеспечением, а затем ошибки исправляются путем перемещения 6D-кушетки робота. Следует отметить, что, в целом, качество изображений при kV-СВСТ выше, чем при мегавольтной визуализации [16].

Протонная радиотерапия (П РТ)

Протоны — это положительно заряженные элементарные частицы с другими физическими и биологическими свойствами по сравнению с обычным фотонным излучением. Принципиальной характеристикой этих заряженных частиц является передача небольшой энергии до конца своего диапазона, известного как пик Брэгга, с наибольшим выделением энергии в объеме мишени и практически без какой-либо концентрации дозы на выходе. Благодаря этим фундаментальным физическим свойствам протонная радиотерапия обеспечивает превосходное распределение

дозы на опухоль, при этом значительно снижая дозу на окружающие нормальные ткани. В связи с этим обстоятельством, протонная терапия все чаще используется у детей с опухолями центральной нервной системы с целью уменьшения развития возможных потенциальных долгосрочных побочных эффектов радиации на функционирование нормальной ткани головного мозга. В то же время, как у взрослых, так и у детей, получающих краниоспинальное облучение, например, по поводу медуллобластомы, протоны могут значительно снизить дозу на улитку, сердце, легкие и почки по сравнению с фотонами [17–19]. В то же время необходимо подчеркнуть, что в целом именно рандомизированные клинические испытания должны продемонстрировать превосходство протонной терапии над фотонным облучением, в том числе и при злокачественных опухолях головного мозга. Кроме того, необходимы долгосрочные последующие данные о различном потенциальном риске развития вторых опухолей после фотонной и протонной терапии.

Заключение

РТ представляет собой важную часть лечения злокачественных опухолей головного мозга и за последние десятилетия были отмечены значительные технологические достижения во всех аспектах доставки ионизирующего излучения в любой пораженный опухолью участок головного мозга. Следует подчеркнуть, что с улучшением клинических результатов лечения злокачественных опухолей головного мозга и увеличением числа выживших пациентов в течение достаточно длительного времени, минимизация потенциальной токсичности, связанной с радиотерапией, также стала приоритетной задачей. При этом новые современные методы облучения, в том числе IMRT, VMAT, а также стереотаксические методы и IGRT, позволяют проводить более конформное радиотерапевтическое лечение. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для сравнения различных методов и режимов РТ, направленных как на увеличение эффективности специального лечения, так и на снижение возможной долгосрочной токсичности при радиотерапии злокачественных опухолей головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cho B. Intensity-modulated radiation therapy: a review with a physics perspective //Radiation oncology journal. 2018;36(1):1. DOI:10.3857/roj.2018.00122
2. Rong Y., Welsh J.S. Dosimetric and clinical review of helical tomotherapy //Expert review of anticancer therapy. 2011;11(2):309-320. DOI: 10.1586/era.10.175
3. Teoh M. et al. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice // The British journal of radiology. 2011;84(1007):967-996. DOI:10.1259/bjr/22373346
4. Georg D., Knöös T., McClean B. Current status and future perspective of flattening filter free photon beams //Medical physics. 2011;38(3):1280-1293. DOI:10.1118/1.3554643
5. Kazda T., Jancalek R., Pospisil P. et al. Why and How to Spare the Hippocampus during Brain Radiotherapy: The Developing Role of Hippocampal Avoidance in Cranial Radiotherapy. Radiotherapy & Oncology, 2014;9, 139(1):1-10. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-9-139>
6. Wagner, D., Christiansen, H., Wolff, H., Vorwerk, H. (2009) Radiotherapy of Malignant Gliomas: Comparison of Volumetric Single Arc Technique (RapidArc), Dynamic Intensity-Modulated Technique and 3D Conformal Technique. Radiother Oncol, 93, 593-596. DOI:10.1016/j.radonc.2009.10.002
7. Yi-Dong Chen, Jin Feng, Tong Fang et al. Effect of intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy on clinical outcomes in patients with glioblastoma multiforme //Chinese Medical Journal. 2013;126(12):2320-2324. DOI:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130218
8. Chargari, C., Goodman, K. A., Diallo, I. et al. Risk of second cancers in the era of modern radiation therapy: does the risk/benefit analysis overcome theoretical models? Cancer and Metastasis Reviews, 2016;35(2):277-288. DOI:10.1088/0031-9155/59/12/2883
9. Patil V.M., Kapoor R., Chakraborty S. et al. Dosimetric risk estimates of radiation-induced malignancies after intensity modulated radiotherapy. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2010;6(4):442. doi: 10.4103/0973-1482.77082.
10. Kondziolka D., Shin S. M., Brunswick A., Kim I., Silverman J.S. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. Neuro-oncology, 2015;17(1):29-44. DOI: 10.1093/neuonc/nou284
11. Schiller F., Fleckenstein J., Simeonova A., Wentz F. and Ent F. Intensity-modulated radiosurgery of brain metastases with flattening of rays without filters. Radiation Therapy and Oncology, 2013;109(3):448-451. DOI:10.1016/j.radonc.2013.10.017
12. Aoyama X, Latitude X, Tago M. et al. Stereotactic radiosurgery plus radiotherapy of the whole brain compared to stereotactic radiosurgery only for the treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA. 295:2483-2491. DOI:10.1001/JAMA.295.21.2483.
13. Yamamoto, Masaaki, Serizawa, Toru Shuto et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. Lancet Oncol. 2014; 15:387-395. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70061-0 .
14. Ruggero Ruggieri, Stefania Naccarato, Rosario Mazzola et al. 2Linac-based VMAT radiosurgery for multiple brain lesions: Comparison between a conventional multi-isocenter approach and a new dedicated mono-isocenter technique. Radiat Oncol. 2018;13:38. DOI:10.1186/s13014-018-0985-2.

15. Jaffray D.A. Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives //Nature reviews Clinical oncology. 2012;9(12):688-699. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.194.
16. Nam P Nguyen 1, Mai L Nguyen, Jacqueline Vock. Potential applications of imaging and image-guided radiotherapy for brain metastases and glioblastoma to improve patient quality of life. *Frontiers in Oncology*. 2013;3:284. DOI:10.3389/fonc.2013.00284 .
17. Yuh, G.E., Lored, L.N., Yonemoto, L.T. et al. (2004). Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beams to treat medulloblastoma in young children. *The Cancer Journal*. 10(6):386-390. DOI:10.3109/0284186X.2014.887225
18. Yoon, M., Shin, D.H., Kim J. et al. Craniospinal irradiation techniques: a dosimetric comparison of proton beams with standard and advanced photon radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2011;81(3):637-646. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.039> DOI:10.4236/ijmpcero.2013.21005
19. Barney, C.L., Brown, A.P., Grosshans, D.R. et al. Technique, outcomes, and acute toxicities in adults treated with proton beam craniospinal irradiation. *Neuro-oncology*, 2014;16(2):303-309 DOI:10.1093/neuonc/not155

Поступила в редакцию 27.05.2022 г.

Panshin G.A

Technological achievements in radiotherapy of malignant brain tumors

Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Today, radiotherapy plays a crucial role in the treatment of malignant brain tumors. At the same time, in general, recent advances in clinical oncology concerning modern methods of radiotherapeutic treatment of malignant neoplasms, in contrast to the already traditional 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT), include its use with modulated intensity (IMRT), volume-modulated arc therapy (VMAT) and stereotactic radiosurgery (SRS). All these methods make it possible to deliver higher doses of radiation to the target volume, while at the same time reducing the risk of increased toxicity to normal tissues, compared to the already traditional 3D conformal radiotherapy (3D-CRT). Moreover, proton therapy can currently be an alternative to photon irradiation due to a more favorable dose distribution over the target volume. In the presented first part of the general review concerning the problem of "Metastases of malignant tumors in the brain", a brief report is offered on the latest technological achievements in radiotherapy of malignant brain tumors and their clinical impact on the special treatment of this category of neuro-oncological patients.

Key words: malignant brain tumors, technological achievements of radiotherapy

Сведения об авторе

Паньшин Георгий Александрович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, e-mail: g.a.panshin@mail.ru

Panshin Georgy Alexandrovich, MD, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Radiation Therapy and Complex methods of Treatment of Oncological Diseases of the Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy of the Federal State Budgetary Institution "RNCRR" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: g.a.panshin@mail.ru

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616.441-006.6
DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-4-439-444

Вопросы онкологии, 2022. Том 68, № 4

И.В. Ковалева^{1,2}, Л.В. Спирина^{1,2}, С.Ю. Чижевская¹, И.В. Кондакова¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}

Экспрессия и содержание белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы: связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли

¹ НИИ онкологии Томского НИМЦ

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Введение. Папиллярный рак щитовидной железы является наиболее распространенной формой злокачественных опухолей среди всех видов рака щитовидной железы (РЩЖ). Аутофагия является значимым процессом развития, прогрессирования опухолей различного происхождения, в том числе и при ПРЩЖ.

Цель исследования. Изучить особенности экспрессии и содержания белка LC3B, связь с мутацией *BRAF-V600E* у пациентов с папиллярным раком и доброкачественной патологией щитовидной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 65 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы T1–4N0–1M0. Группа сравнения представлена 39 пациентами с доброкачественной патологией щитовидной железы (22 больных с фолликулярной аденомой и 17 пациентами с узловым зобом). Экспрессию белка LC3B оценивали с помощью метода ПЦР в реальном времени, а содержание белка — методом Вестерн Блоттинг. Мутацию *BRAF-V600E* определяли с помощью набора реагентов Real-time-PCR-BRAF-V600E.

Результаты. В результате проведенного исследования отмечено увеличение экспрессии и содержания белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы в 2,7 и 3,15 раза по сравнению с пациентами с доброкачественной опухолевой патологией. У пациентов с размером опухоли T3–4N0–1M0 выявлено увеличение содержания белка LC3B в 1,6 раза по сравнению с больными с T1–2N0M0. Поражение регионарных лимфоузлов у больных ПРЩЖ было связано с ростом экспрессии и содержания LC3B в 2,0 и 2,4 раза соответственно по сравнению с пациентами без метастазов. Выявлено увеличение экспрессии и содержания белка в 2,5 и 1,7 раза соответственно у больных с наличием прорастания капсулы щитовидной железы по сравнению с

пациентами без инвазии. При этом высокое содержание белка аутофагии показано при классическом варианте опухоли, где показатель был выше в 2,8 раза по сравнению с фолликулярным подтипом.

Заключение. Выявлено увеличение экспрессии и содержания белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы. Активация процессов аутофагии играет решающую роль в онкогенезе и формировании инвазивного и метастатического потенциала. Выявлена активация аутофагии при классическом варианте папиллярного рака щитовидной железы. Связь мутации *BRAF-V600E* с экспрессией и содержанием белка LC3B не показана.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, белок LC3B, *BRAF-V600E*, клинико-морфологические параметры опухоли

Введение

Рак щитовидной железы представлен разнообразной группой опухолей, развитие и прогрессирование которых связано с наличием мутаций *BRAF*, *RET1*, генов белков АКТ/м-TOR сигнального пути [1]. Самой распространенной опухолью является папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), обладающий относительно благоприятным прогнозом заболевания, однако рецидивы опухоли отмечаются у трети больных [2].

В настоящее время прогнозирование развития рецидивов и прогрессирования заболевания оценивается в основном по анализу клинических и морфологических параметров опухоли [3]. Выделяют следующие факторы прогноза заболевания: фолликулярный вариант папиллярного рака, размер опухоли, наличие региональных метастазов и морфологически верифицированного прорастания капсулы, что связано с инва-

живным ростом и появлением экстракореоидных очагов (отдалённых метастазов) опухоли [4].

Наиболее значимым генетическим параметром опухоли является мутация *BRAF-V600E* (серин/треонинкиназа B-raf — serine/threonine-protein kinase B-raf), которая связана с активацией MAPK (mitogen-activated protein kinase — митоген-активируемая протеинкиназа) сигнального каскада, приводящего к росту пролиферативной активности опухоли [5] и определяющего формирование инвазивного потенциала опухоли за счет активации транскрипционных и ростовых факторов [6, 7].

В целом, биологическое поведение опухоли, формирование инвазивного роста опухоли связано с развитием аутофагии, универсального клеточного процесса, представляющего собой важный механизм поддержания гомеостаза в нормальных клетках за счет деградации и повторного использования старых и цитотоксических компонентов [8]. Инициацию аутофагии, распознавание, поглощение аутофагического груза и закрытие пузырьков в клетке контролирует семейство белков LC3/GABARAP (microtubule-associated proteins 1A/1B Light Chain 3B/Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein), которое связано с развитием и созреванием аутофагосомы [9, 10].

Аутофагия является значимым процессом онкогенеза [11], влияя на эффективность противоопухолевой терапии и выживаемость больных [12]. Известно, что содержание белков, связанных с аутофагией, в ткани опухоли щитовидной железы связано с морфологическим типом опухоли. В частности, при папиллярном раке щитовидной железы максимальные уровни содержания белков LC3A, LC3B и p62 (индукторы аутофагосомы) отмечены при классическом варианте опухоли [13]. При этом, в случае мутации *BRAF-V600E* наблюдается увеличение содержания белка LC3B у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания [13, 14]. В недавних исследованиях показана значимость изменения экспрессионных профилей генов, ассоциированных с аутофагией, в стадировании патологического процесса без связи с долгосрочным прогнозом заболевания [15].

Цель исследования. Изучение экспрессии и содержания белка LC3B в ткани пациентов с опухолевой патологией щитовидной железы.

Материалы и методы

В исследование было включено 65 пациентов с ПРЩЖ со стадированием T1–4N0–1M0 и 39 пациентов с доброкачественной патологией щитовидной железы (22 с фолликулярной аденомой и 17 с узловым зобом). Пациенты со злокачественными новообразованиями щитовидной железы были распределены на группы в зависимости от разме-

ра первичной опухоли: стадия T1–2N0M0 выявлена у 32 больных, а T3–4N0–1M0 — у 33. Группы в зависимости от наличия регионарных метастазов: 16 пациентов имели регионарные метастазы, а 49 больных — не имели. Также сформированы группы в зависимости от наличия прорастания капсулы: у 28 больных отмечено прорастание, 37 не имели признаков инвазии опухоли. У 8 пациентов был верифицирован фолликулярный подтип ПРЩЖ, а у 57 — классический. Мутация *BRAF-V600E* была выявлена у 18 человек.

Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с протоколом Хельсинкской декларации по правам человека (1964 г.) Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом исследования являлись образцы ткани злокачественной и доброкачественной опухоли, полученные при проведении оперативного лечения, находящиеся на расстоянии не менее 1 см от границы опухолей, которые после забора замораживались и хранились при температуре - 80 °С.

Выделение ДНК. ДНК выделяли с помощью набора FPET DNA — Extraction Kit (Биолинк, Россия). Для оценки количества выделенной ДНК оценивали ее концентрацию на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США). Полученная ДНК использовалась для ПЦР в режиме реального времени.

Определение мутации *BRAF-V600E*. Мутацию *BRAF-V600E* определяли с помощью набора реагентов Real-time-PCR-*BRAF-V600E* (Биолинк, Россия), предназначенного для выявления точечной мутации GTG→GGG в 600 кодоне гена *BRAF*. Анализ проводится методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени.

Выделение РНК. РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini Kit, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Германия). Для оценки количества выделенной РНК на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США) оценивали концентрацию и чистоту выделенной РНК. Концентрация РНК составила от 80 до 250 нг/мкл, A260/A280=1,95–2,05; A260/A230=1,90–2,31. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, США) и набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, США). RIN составил 5,6–7,8.

Количественная ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратной-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с использованием красителя SYBR Green на амплификаторе iCycler (BioRad, США). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RN (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР ставили в трех репликах в объеме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров и 50 нг кДНК. LC3B: 5'-CCCAAACCGCAGACACAT-3', R5'-ATCCCACCAGCCAGCAC-3'; GAPDH: 5'-GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3', R5'-GCAACAATATCCACTTTACCAGA-3'.

Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл — 94 °С, 10 мин — предварительная денатурация; 40 циклов — 1 шаг 94 °С, 10 с и 2 шаг 20 с — при температуре 60 °С. Праймеры были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11.5 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>).

В качестве референсного гена использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), и уровень экспрессии каждого

целевого гена нормализовали по отношению к экспрессии GAPDH. Количественный анализ экспрессии проводили по $\Delta\Delta Ct$ по отношению к конститутивно-экспрессируемому гену-рефери фермента GAPDH.

Получение гомогенатов. Замороженную ткань (100 мг) гомогенизировали в жидком азоте, затем ресуспендировали в 300 мкл 50 мМ трис-HCl буфера (pH=7,5), содержащего 2 мМ АТФ, 5 мМ хлорид магния, 1 мМ дитиотреитол, 1 мМ ЭДТА и 100 мМ хлорид натрия. Гомогенат центрифугировали 60 мин при 10 000 g и 4 °С.

Электрофорез. Электрофорез проводили по Laemmli в 13% полиакриламидном геле.

Вестерн блоттинг. После электрофореза переносили полипептиды на PVDF-мембрану (Immobilon, Millipore, США). Иммунодетекцию проводили с антителами к LC3B (Affinity Biosciences, США). Затем мембрану подвергали обработке системой хемилюминесцентной детекции ECL (GE Healthcare, Великобритания). Анализ результатов осуществляли с использованием системы визуализации ChemiDocTM Touch Imaging System, а их плотность оценивали с помощью компьютерной программы «ImageLab» (BioRad, США). Стандартизация проводилась относительно β -актина. Результаты выражали в процентах от содержания показателей в неизменной ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Проверку нормальности проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты определения экспрессии генов представлены как Me (Q1; Q3). Значимость различий независимых параметров оценивали по критерию Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для проведения корреляционного анализа использовали критерий Спирмена.

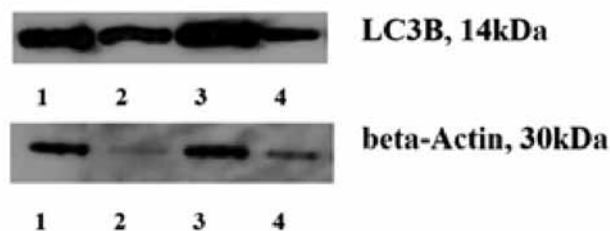
Результаты исследования

В результате проведенного исследования отмечено увеличение экспрессии и содержания белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы в 2,7 и 3,15 раза по сравнению с тканью доброкачественной опухолевой патологии (табл. 1, рисунок).

Таблица 1. Экспрессия и содержание белка LC3B в ткани при опухолевой патологии щитовидной железы

Показатель	Доброкачественная опухолевая патология	ПРЦЖ
Экспрессия LC3B, Усл. Ед.	0,15 (0,20; 0,49)	0,41 (0,04; 15,88)*
Белок LC3B, % от неизменной ткани	45,19 (24,43; 104, 84)	142,80 (102,00; 162,00)*

* Значимость различий по сравнению с показателями у больных с доброкачественной опухолевой патологией ($p < 0,05$).



Содержание белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы. 1, 3 — ткань злокачественной опухолевой патологии; 2, 4 — ткань доброкачественной опухолевой патологии

У пациентов с размером опухоли T3–4N0–1M0 выявлено увеличение содержания белка LC3B в 1,6 раза по сравнению с больными с T1–2N0M0. Поражение регионарных лимфоузлов у больных ПРЦЖ было связано с ростом экспрессии и содержания LC3B в 2,0 и 2,4 раза соответственно, по сравнению с пациентами без регионарных метастазов (табл. 2).

Морфологические параметры опухоли, к которым относят прорастание капсулы щитовидной железы и морфологический подтип ПРЦЖ оказывали значимое влияние на процессы распространения новообразования. Выявлено увеличение экспрессии и содержания белка LC3B

Таблица 2. Экспрессия и содержание белка LC3B в ткани опухоли папиллярного рака щитовидной железы в зависимости от размера опухоли и наличия регионарных метастазов

Показатель	Размер опухоли		Наличие регионарных метастазов	
	T1–2	T3–4	N0M0	N1M0
Экспрессия LC3B, усл. ед.	0,44 (0,03; 6,34)	0,13 (0,02; 6,45)	0,24 (0,06; 0,56)	0,58 (0,02; 11,52)**
Белок LC3B, % от неизменной ткани	61,20 (41,42; 91,26)	102,00 (62,16; 132,62)*	41,42 (28,11; 46,69)	102,00 (67,97; 132,62)**

* Значимость различий по сравнению с содержанием белка у пациентов со стадией заболевания T1–2N0M0 ($p < 0,05$); ** значимость различий по сравнению с пациентами без регионарных лимфоузлов ($p < 0,05$).

Таблица 3. Экспрессия и содержание белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы в зависимости от морфологических параметров опухоли

Показатель	Наличие прорастания капсулы		Морфологический подтип ПРЦЖ	
	нет	есть	Фолликулярный вариант ПРЦЖ	Классический вариант ПРЦЖ
Экспрессия LC3B, усл. ед.	0,31 (1,16; 0,58)	0,78 (0,22; 1,34)*	0,31 (0,06; 51,20)	0,40 (0,02; 3,84)
Белок LC3B, % от неизменной ткани	59,00 (36,9; 109,64)	102,00 (26,0; 144,0)*	52,24 (23,48; 81,00)	146,00 (130,54; 162,00)**

* Значимость различий по сравнению с больными без признаков прорастания в капсулы ($p < 0,05$); ** значимость различий по сравнению с больных фолликулярным подтипом ПРЦЖ ($p < 0,05$).

в 2,5 и 1,7 раза соответственно у больных с наличием прорастания капсулы щитовидной железы по сравнению с пациентами без инвазии (табл. 3). При этом высокое содержание белка аутофагии показано при классическом варианте опухоли, где показатель был выше в 2,8 раза по сравнению с фолликулярным подтипом.

Выявлено, что мутация *BRAF-V600E* не оказала значимого влияния на изменение экспрессии и содержания белка LC3B и показатель не различался у пациентов с диким и мутантным геном *c-RAF* (табл. 4)

Таблица 4. Экспрессия и содержание белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы в зависимости от наличия мутации *BRAF-V600E*

	Дикий тип гена	Мутация <i>BRAF-V600E</i>
Экспрессия LC3B, усл. ед.	0,24 (0,02; 0,65)	0,03 (0,00; 6,45)
Белок LC3B, % от неизменной ткани	141,00 (39,70; 265,14)	130,54 (109,64; 144,61)

Обсуждение

Выявлено увеличение экспрессии и содержания белка LC3B в ткани опухоли пациентов со злокачественной опухолью щитовидной железы, которое было связано с увеличением размеров новообразования и наличием региональных метастазов. Полученные данные согласуются с ранее представленными фактами о роли генов, ассоциированных с аутофагией в стадировании опухолевого процесса [10, 15].

Выявлена связь изучаемых показателей с морфологическими параметрами опухоли. Наличие признаков прорастания капсулы щитовидной железы происходило на фоне высокого содержания белка LC3B в опухоли. Вероятно, активация процессов аутофагии играет решающую роль в формировании инвазивного и метастатического потенциала опухоли.

Активация аутофагии как значимого процесса онкогенеза отмечалась при классическом варианте ПРЩЖ, что согласуется с ранее полученными данными [14]. Однако связь мутации *BRAF-V600E* с содержанием белка LC3B не была подтверждена. Следовательно, выявлены дополнительные молекулярные маркеры ПРЩЖ, связанные со стадией опухолевого процесса, и свидетельствующие о высоком риске развития рецидивов заболевания.

Заключение

Таким образом, аутофагия является важным процессом, участвующим в опухолевом росте и развитии ПРЩЖ. Активация процессов «самопереваривания» играет решающую роль в про-

цессе онкогенеза, в формировании инвазивного и метастатического потенциала. Выявлено участие аутофагии в онкогенезе классического варианте папиллярного рака щитовидной железы. Связь наличия мутации *BRAF-V600E* в опухоли с экспрессией и содержанием белка LC3B не отмечена.

Вклад авторов:

Ковалева И.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Спирина Л.В. — анализ полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи;

Чижевская С.Ю. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Кондакова И.В. — редактирование текста статьи;

Чойнзонов Е.Л. — разработка концепции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность НИИ онкологии ТНИМЦ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL et al. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations // *Int. J. Med. Sci.* 2019;16(3):450–460. doi:10.7150/ijms.29935
2. Gugnoni M, Sancisi V, Gandolfi G et al. Cadherin-6 promotes EMT and cancer metastasis by restraining autophagy // *Oncogene.* 2017;36(5):667–677. doi:10.1038/onc.2016.237
3. Lewi ski A, Adamczewski Z. Papillary thyroid carcinoma: a cancer with an extremely diverse genetic background and prognosis // *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017;127(6):388–389. doi:10.20452/pamw.4058
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid.* 2016;26(1):1–133. doi:10.1089/thy.2015.0020
5. Araque KA, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the Management of Thyroid Cancer // *Horm. Metab. Res.* 2020;52(8):562–577. doi:10.1055/a-1089-7870
6. Spirina LV, Chizhevskaya SY, Kovaleva IV, Kondakova IV. The Association of the *BRAF-V600E* Mutation with the Expression of the Molecular Markers in the Primary Tumor and Metastatic Tissue in Papillary Thyroid Cancer. *Asian Pac // J. Cancer Prev.* 2021;22(7):2017–2024. doi:10.31557/APJCP.2021.22.7.2017

7. Spirina LV, Chizhevskaya SY, Kondakova IV. Molecular Profiling of Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;169(1):85–88. doi:10.1007/s10517-020-04830-9
8. Cunha LD, Yang M, Carter R et al. LC3-Associated Phagocytosis in Myeloid Cells Promotes Tumor Immune Tolerance // *Cell.* 2018;175(2):429–441.e16. doi:10.1016/j.cell.2018.08.061
9. Schaaf MB, Keulers TG, Vooijs MA, Rouschop KM. LC3/GABARAP family proteins: autophagy-(un)related functions // *FASEB J.* 2016;30(12):3961–3978. doi:10.1096/fj.201600698R
10. Yu X, Wu J, Wu Q, Sun S. Quantitative analysis of autophagy-related protein LC3B by quantum-dot-based molecular imaging // *Methods Cell Biol.* 2021;165:177–185. doi:10.1016/bs.mcb.2020.12.007
11. Satyavarapu EM, Das R, Mandal C et al. Autophagy-independent induction of LC3B through oxidative stress reveals its non-canonical role in anoikis of ovarian cancer cells // *Cell Death Dis.* 2018;9(10):934. doi:10.1038/s41419-018-0989-8
12. Gao P, Hao F, Dong X, Qiu Y. The role of autophagy and Beclin-1 in radiotherapy-induced apoptosis in thyroid carcinoma cells // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2019;12(3):885–892.
13. Schwertheim S, Theurer S, Jastrow H et al. New insights into intranuclear inclusions in thyroid carcinoma: Association with autophagy and with BRAFV600E mutation // *PLoS One.* 2019;14(12):e0226199. doi:10.1371/journal.pone.0226199
14. Kim HM, Kim ES, Koo JS. Expression of Autophagy-Related Proteins in Different Types of Thyroid Cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(3):540. doi:10.3390/ijms18030540
15. Xu Q, Gao S, Miao J. The relationship between autophagy-related genes and the staging and prognosis of thyroid cancer: a bioinformatics analysis // *Gland. Surg.* 2021;10(8):2511–2527. doi:10.21037/gs-21-480

Поступила в редакцию 10.03.2022 г.

*I.V. Kovaleva^{1,2}, L.V. Spirina^{1,2}, S.Y. Chizhevskaya¹,
I.V. Kondakova¹, E.L. Choyzonov^{1,2}*

LC3B protein content and expression in the papillary thyroid cancer tissue, relation with the clinical and morphological parameters of the tumor

¹ Tomsk Research Institute for Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

² Siberian State Medical University, Tomsk

Relevance. Papillary thyroid cancer (PCT) is the most common malignant tumor of all types of thyroid cancer (TC). Autophagy is a significant process of development and progression of tumors of various origins, including those in PCa. The aim of the study was to investigate the LC3B expression and content in the tissues of patients with tumor pathology of the thyroid gland.

Purpose of research. To study the features of expression and content of the LC3B protein, the relation with the BRAF-V600E mutation in patients with papillary thyroid cancer and benign thyroid pathology.

Materials and methods. The study included 65 patients with papillary thyroid cancer T1–4N0–1M0. The comparison group was represented by 39 patients with benign thyroid pathology (22 patients with follicular adenoma and 17 patients with nodular goiter). The expression of the LC3B protein was

assessed using the real-time PCR method, and the protein content was assessed by the Western blotting method. The BRAF-V600E mutation was determined using the Real-time-PCR-BRAF-V600E reagent kit.

Results. An increase in the expression and content of the LC3B protein was found in the papillary thyroid cancer in 2.7 and 3.15 times compared with patients with benign tumor pathology. Patients with tumor size T3–4N0–1M0 showed a 1.6-fold increase in the LC3B protein content compared with patients with T1–2N0M0. The defeat of regional lymph nodes in patients with PCa was associated with an increase in the expression and content of LC3B by 2.0 and 2.4 times, respectively, compared with patients without metastases. An increase in protein expression and content was revealed by 2.5 and 1.7 times, respectively, in patients with the presence of the thyroid capsule invasion compared with patients without invasion. At the same time, a high content of autophagy protein was shown in the classical variant of the tumor, where the indicator was 2.8 times higher than in the follicular subtype.

Conclusion. An increase in the expression and content of the LC3B protein in the papillary thyroid cancers was revealed. The activation of autophagy plays a decisive role in oncogenesis and in the invasive and metastatic potential formation. The autophagy activation was revealed in the classic variant of papillary thyroid cancer. The association of the BRAF-V600E mutation with the expression and content of the LC3B protein has not been shown.

Key words: papillary thyroid cancer, LC3B protein, BRAF-V600E, clinical and morphological parameters of the tumor

Сведения об авторах

Ковалева Ирина Владимировна, аспирант, лаборант-исследователь лаборатории биохимии опухолей, НИИ онкологии ТНИМЦ СО РАН, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, 5, irina.kovaleva.oncology@mail.ru

Спирина Людмила Викторовна, д.м.н., в.н.с. лаборатории биохимии опухолей, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, НИИ онкологии ТНИМЦ СО РАН, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, 5, spirinalvl@mail.ru

Чижевская Светлана Юрьевна, д.м.н., в.н.с. отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии, НИИ онкологии ТНИМЦ СО РАН, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, 5, sch@oncology.tomsk.ru

Кондакова Ирина Викторовна, д.м.н., профессор РАН, заведующий лабораторией биохимии опухолей, НИИ онкологии ТНИМЦ СО РАН, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, 5, kondakova@oncology.tomsk.ru

Чойнзон Евгений Цыренович, д.м.н., профессор РАН, академик РАН, директор НИИ онкологии Томского НИМЦ, заведующий кафедрой онкологии, НИИ онкологии ТНИМЦ СО РАН, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, 5, choynzonov@tnimc.ru

Kovaleva Irina Vladimirovna, post-graduate student, laboratory assistant-researcher of the Laboratory of Cancer Biochemistry, Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, 634009, Russia, Tomsk, Kooperativny, 5, irina.kovaleva.oncology@mail.ru

Luidmila Viktorovna Spirina, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Cancer biochemistry, Department of Biochemistry and Molecular Biology Professor, Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, 634009, Russia, Tomsk, Kooperativny, 5, spirinalvl@mail.ru

Chizhevskaya Svetlana Yurievna, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher department of head and neck tumors of the Research Institute of Oncology, sch@oncology.tomsk.ru

Kondakova Irina Viktorovna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, 634009, Russia, Tomsk, Kooperativny, 5, kondakova@oncology.tomsk.ru

Choinzonov Evgeny Tsyrenovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, 634009, Russia, Tomsk, Kooperativny, 5, choynzonov@tnimc.ru

А.А. Богатиков¹, А.С. Кузьмичев², А.Б. Чухловин³

Ретроспективная оценка влияния функциональных полиморфизмов матриксных металлопротеиназ *ACE-1*, *MMP-1*, *MMP-3* и *PAI-1* на течение папиллярного рака щитовидной железы у оперированных больных

¹ ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»

Актуальность. Функциональные варианты ряда патогенетически значимых генов семейства матриксных металлопротеиназ ассоциированы с повышенным риском прогрессии солидных опухолей. Целью нашей работы была оценка прогностической значимости генных вариантов *MMP-1*, *MMP-3*, *PAI-1* и *ACE-1* при папиллярном раке щитовидной железы в отдаленные сроки после хирургического вмешательства.

Материалы и методы. В исследовании проводилось типирование функциональных вариантов ряда генов (*ACE-1*, *I/D* аллель-повторы; *MMP-1*⁻¹⁶⁰⁷*1G/2G*; *MMP-3*⁻¹¹⁷¹*5A/6A*; *PAI-1*⁻⁶⁷⁵*4G/5G*) посредством аллель-специфической ПЦР у 90 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы после хирургического лечения и в группе сравнения того же возрастного диапазона — 170 участников (сроки наблюдения — от 1 до 7 лет, возраст пациентов — от 17 до 87 лет). Сравнительная оценка частот аллелей проводилась методами непараметрической статистики.

Результаты. На момент анализа были доступны для обследования 55 больных (21 — моложе 50 лет; 31 — 51–75 лет, и 3 — старше 75 лет). В первой группе были повторно оперированы 3 пациента из 21, двое мужчин (36 и 39 лет) и одна женщина 40 лет. Данные по отдельным генным маркерам показали наличие аллеля *D* гена *ACE-1* у всех 5 пациентов, оперированных повторно. Гетерозиготный генотип *MMP-3* *5A/6A* был выявлен у 4 из 5 пациентов, оперированных повторно (80%), что значимо выше, чем в остальной группе наблюдения (34%, $p=0,04$).

Заключение. Носительство аллеля *D* гена *ACE-1* в сочетании с генотипом *MMP3* *5A* может являться фактором повышенного риска регионарного метастазирования папиллярного рака щитовидной железы у паци-

ентов мужского пола. Данную комбинацию генных вариантов, наряду с отсутствием генотипов *PAI-1* *4G* и *MMP-1* *2G*, можно рассматривать, как фактор, ассоциированный с агрессивным течением папиллярного рака ЩЖ.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, матриксные металлопротеиназы, генные варианты, исходы, прогнозирование

Введение

В настоящее время четко прослеживается рост онкологических заболеваний во всех развитых странах. Среди опухолей органов эндокринной системы папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) бесспорно занимает первое место, и количество вновь выявленных опухолей продолжает неуклонно расти [1, 2]. Увеличение числа больных ПРЩЖ привело к значительному росту количества операций на щитовидной железе (ЩЖ). Среди специалистов до сих пор дискутируется вопрос о необходимом объеме операции при папиллярной карциноме [3, 4]. Особые проблемы возникают при лечении пациентов, у которых на момент диагностики выявлена опухоль небольших размеров и клинически не определяются метастазы.

Значительное число исследований посвящено определению влияния различных факторов риска на вероятность рецидива и выживаемость больных ПРЩЖ [5]. При прогнозировании исходов учитываются, главным образом, стандартные клиничко-прогностические факторы, а именно: пол и возраст больных, гистологическая форма опухоли, размеры первичного очага в ЩЖ, выход опухоли за пределы органа, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, наличие отдаленных метастазов. Создан ряд шкал оценки риска рецидива опухоли,

основанных на клинических и гистологических критериях: AMES, AGES, MACIS [6, 7]. Анализ предложенных критериев показал, что наиболее значимым оказался размер первичного очага [8].

В исследовании Р.А. Черникова и соавт. (2014) средний размер опухоли у больных с безрецидивным течением был 35,5 мм, в то время как у больных с рецидивом заболевания — 43,8 мм; у больных, погибших в связи с прогрессией заболевания этот показатель составил 53,8 мм. Для больных с небольшим размером опухоли, клинические критерии были недостаточно информативны [8]. Очевидна потребность в поиске дополнительных молекулярно-генетических прогностических факторов, которые могут влиять на течение опухолевого процесса и давать более объективный прогноз развития заболевания [9, 10].

За последние 20 лет развитие молекулярно-генетических методик и изучение мутации генов привело к пересмотру прогностических критериев, влияющих на течение и исходы ПРЦЖ, таких, как *RET*, *RET/PTC*, *BRAF*, *PAX8-PPAR γ* , семейство *RAS*, *CTNBN1*, *TERT*, *GNAS*, *PTEN*, *EIF1AX*, *TP53*, *PIK3CA*, *AKT1*, *TSHR* и др. [11, 12]. При прогнозировании течения рака, помимо онкогенов, изучаются и функциональные полиморфизмы регуляторных участков нормальных генов, кодирующих патогенетически значимые белковые факторы. При этом носительство конкретных аллелей ассоциировано с повышенной активностью данного гена и, соответственно, продукции специфического белка.

К числу подобных полиморфных маркеров относят инсерционно-делеционные варианты генов матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases — *MMP*) — *MMP-1*, *1G/2G-1607* и *MMP-3*, *5A/6A-1171*, которые участвуют в ремоделировании межклеточного матрикса.

Варианты генов матриксных металлопротеиназ, связанные с более активной транскрипцией мРНК (например — аллель 5A *MMP-3*), ассоциированы с течением и прогнозом для лейомиомы матки, рака молочной железы, простаты, желудка, толстой кишки [13–16]. Известен регуляторный вариант гена ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1-675 4G/5G*, *rs1799889*), с вариантом аллеля 4G, который считается фактором риска венозных тромбозов (17); а также *Alu*-повторов (*I/D*) в гене ангиотензин-превращающего фермента (*ACE-1*, интрон 16, *rs1799752*), где вариант *D/D* сопряжен с повышенной концентрацией этого фактора в плазме крови [18].

Цель исследования заключалась в оценке прогностической значимости генных вариантов *MMP-1*, *MMP-3*, *PAI-1* и *ACE-1* при ПРЦЖ.

Материалы и методы

Ранее, посредством комплексного анализа клинико-морфологических характеристик и оценки функциональных вариантов генов, были установлены взаимосвязи ряда аллельных вариантов *MMP-1*, *MMP-3*, *PAI-1* и *ACE-1* с особенностями клинического течения ПРЦЖ в различных возрастных группах [19]. Эти генные полиморфизмы определяли в ДНК лейкоцитов крови у 90 пациентов после хирургического вмешательства. Все пациенты были обследованы в сроки от 1 до 7 лет, в среднем через 4,5±0,8 года после хирургического лечения. Возраст пациентов колебался от 17 до 87 лет (в среднем — 56,0±1,20 года). Исследуемая группа состояла из 76 женщин (84,4%) и 14 мужчин (15,6%). Возраст женщин составлял, в среднем, 57,10±1,73 лет; возраст мужчин — 49,10±3,6 лет. Все пациенты по возрасту выявления заболевания были разделены на три группы: до 50 лет, 51–75 и более 75 лет.

С целью изучения молекулярно-биологических аспектов патогенеза ПРЦЖ, в качестве дополнительных прогностических факторов, у пациентов проводилось типирование функциональных аллелей генов *MMP-1* (1G/2G) и *MMP-3* (5A/6A), *PAI-1* (4G/5G) — точечных замен нуклеотидов в промоторных участках, а также регуляторного полиморфизма гена *ACE-1 I/D* (инсерционный и делеционный варианты). Промоторные варианты определяли с помощью аллель-специфической ПЦР. Режимы ПЦР были следующими: 94 °C, 5 мин; 40 циклов ПЦР: денатурация: 94 °C, 30 с; отжиг в течение 30 с: 67 °C (*PAI-1*, *ACE*), 55 °C (*MMP-1*), 54 °C (*MMP-3*, аллель 5A), 49 °C, (*MMP-3*, 6A); элонгация: 72 °C, 30 с (40 циклов); 72 °C, 7 мин. Продукты ПЦР оценивали после электрофореза в 1,5% агарозном геле при окраске этидий-бромидом. Визуализацию осуществляли с помощью УФ-трансиллюминатора. Частота изучаемых аллелей сравнивалась с аналогичным показателем в контрольной группе из 170 участников того же возраста, не страдающих ПРЦЖ и проживающих в Санкт-Петербурге.

В 2019–2020 гг. мы провели ретроспективный анализ результатов лечения в этой группе пациентов за десять лет. Из 90 пациентов, ранее включенных в исследование, удалось проанализировать исход заболевания у 55 (61,1%) пациентов. По полу распределение пациентов было следующее: женщин 49 (89%), мужчин 6 (11%). Соотношение мужчин и женщин составило 1:8,1. Возраст наблюдаемых пациентов составил от 28 до 80 лет, средний возраст 54±2,4 года. Ретроспективный анализ пациентов третьей группы, старше 75 лет, провести не представилось возможным в связи с малым размером выборки.

Статистический анализ проводился путем непараметрического анализа, с помощью пакета программ Winstat. Корреляционный анализ проводили с применением критерия Спирмена, оценку достоверности различий между выборками — по критериям хи-квадрат, а также Вилкоксона—Манна—Уитни, статистического пакета «Statistica 10.0».

Результаты исследования

При изучении общей первичной группы пациентов с ПРЦЖ нами были получены следующие результаты: 1) в группе больных в возрасте до 50 лет аллель 5A *MMP-3* и вариант D гена *ACE-1* ассоциированы с ранним дебютом заболевания и большим размером опухоли; 2) более низкая частота выявления метастатического поражения регионарных лимфатических узлов отмечается у больных ПРЦЖ с наличием ал-

лея 2G гена *MMP-1*; 3) у больных пожилого и старческого возраста генотип DD гена *ACE-1* был ассоциирован с повышенной частотой выявления регионарных метастазов.

На момент ретроспективной оценки были доступны для наблюдения 55 пациентов, которые распределились по возрасту следующим образом: I группа (до 50 лет) — 21 пациент (19 женщин и 2 мужчины); II группа (51–75 лет) — 31 (27 женщин и 4 мужчины); III группа (старше 75 лет) — 3 (все женщины). Распределение пациентов по группам было выполнено с учетом возраста на момент осмотра за последние десять лет.

В первой группе были повторно оперированы 3 пациента из 21, двое мужчин (36 и 39 лет) и одна женщина 40 лет. Все эти пациенты не перешли во вторую группу с учетом сроков наблюдения. Пациентам в качестве второй операции была выполнена фасциально-футлярная лимфодиссекция. Морфологически подтверждено наличие метастазов папиллярной карциномы в лимфатических узлах. Возраст пациентов на момент второй операции не превышал 40 лет. Размер первичной опухоли, при первой операции у всех пациентов составлял до 2 см, однако, при морфологическом исследовании всегда имелось прорастание капсулы ЩЖ. На момент первой операции не были выявлены регионарные метастазы.

Во второй группе повторно оперированы 2 пациента из 31, одна женщина, и один мужчина. Оба больных при первичном обращении, с учетом возраста, были отнесены в первую группу, но с учетом времени наблюдения, на момент второй операции были перемещены во вторую. Возраст пациентов на момент второй операции составил 50 и 52 года. Обоим пациентам была произведена фасциально-футлярная лимфодиссекция. При первичной операции размер карциномы также не превышал 2 см. Однако при морфологическом исследовании имелось прорастание капсулы ЩЖ. Наличие регионарных метастазов, на момент первой операции выявлено не было. В третьей (старшей) группе наблюдения (n=3) не обнаружено рецидивов заболевания.

С учетом результатов, полученных при ретроспективном анализе, для пациентов с прогрессирующим заболеванием были получены следующие результаты, представленные в табл. 1.

Данные по генным маркерам показали наличие аллеля D гена *ACE-1* (из них у 4 — в гетерозиготном состоянии) из 5 пациентов, оперированных повторно (p=0,05 против группы сравнения). Гетерозиготный генотип *MMP-3* 5A/6A был выявлен у 1 из 5 пациентов, оперированных повторно (20%), что достоверно ниже, чем в группе сравнения (66%, p=0,04).

Аллель *MMP-1* 1G найден у всех повторно оперированных пациентов, а вариант 5G *PAI-1* — у 4 пациентов из 5. Однако данные частоты, не отличались достоверно от параметров группы сравнения. Таким образом, носительство делеционного варианта D *ACE-1* и отсутствие гетерозиготного генотипа *MMP-3* 5A/6A может быть фактором повышенного риска регионарного метастазирования в отдаленные сроки.

Обсуждение

Учитывая, что наличие метастазов ПРЦЖ влияет на прогноз, мы попытались определить взаимосвязь типированных генов и развитие рецидива опухоли и регионарных метастазов в отдаленные сроки.

В раннем исследовании нами было показано, что носительство аллеля D гена *ACE* ассоциировано с ускоренным ростом опухоли (большой размер на момент обследования) и ее склонностью к метастазированию. При этом у пациентов с вариантом 5A гена *MMP-3* и аллелем D *ACE-1* с учетом клинических факторов чаще возникали показания к тиреоидэктомии [19]. Кроме того, в группе более молодых пациентов (до 50 лет) нами обнаружена статистически значимая зависимость между клиническими показателями и наличием более активных генных вариантов: носительством аллеля D гена *ACE-1*, а также сочетанием генотипа *MMP-3*-5A и *ACE-D*, которые показали достоверную ассоциацию с размером опухоли в данной возрастной группе.

Таблица 1. Генотипы *MMP-3*, *ACE-1*, *PAI-1* и *MMP-1*, у пациентов, оперированных по поводу прогрессии ПРЦЖ

	Пол	Возраст, лет	Генотипы			
			<i>MMP-3</i> -1171	<i>ACE-1</i> (инсерция/делеция)	<i>PAI-1</i> -675	<i>MMP-1</i> -1607
1	Мужчина	36	5A/6A	I/D	4G/4G	1G/2G
2	Мужчина	39	6A/6A	D/D	5G/5G	1G/2G
3	Мужчина	52	5A/5A	I/D	5G/5G	1G/1G
4	Женщина	40	5A/5A	I/D	5G/4G	1G/1G
5	Женщина	50	6A/6A	I/D	5G/4G	1G/2G

Как показывают отдаленные результаты 10-летнего наблюдения, пяти пациентам потребовалось хирургическое вмешательство по поводу рецидивов ПРЦЖ, у трех из них выявлена комбинация *MMP-3/5A* и *ACE D*. Таким образом, это подтверждает наш первоначальный вывод о прогностической важности сочетания данных генных вариантов при планировании хирургического вмешательства при ПРЦЖ. Можно предполагать, что носительство менее активного аллеля 1G гена *MMP-1* у оперированных пациентов в отдаленные сроки ассоциировано с благоприятным прогнозом течения ПРЦЖ.

Ранее в ряде работ было показано, что *MMP-3* (стромелизин) — продукт активации про-*MMP-3* — является активным фактором деградации межклеточного матрикса, и участвует в его перестройке и процессах неоангиогенеза, что является существенным фактором роста первичной опухоли [14]. Показано, что аллельные варианты 2G-1607 *MMP-1* и 5A-1171- гена *MMP-3* связаны с повышенной активностью этих генов и, соответственно, с усиленной продукцией соответствующих проэнзимов [15]. Повышенная активность гена *ACE-1* (при наличии аллеля D) в сочетании с более активным вариантом 5A *MMP-3* могут быть связаны с усилением ангиогенеза опухоли и ее склонностью к метастазированию.

В результате анализа данных 90 пациентов первичной выборки было установлено, что средний возраст больных при выявлении ПРЦЖ с носительством аллеля *MMP-3* 5A составлял 48 лет, а у пациентов без этого аллеля — 59 лет ($p < 0,01$). Следовательно, наличие гиперактивного генотипа 5A гена *MMP-3* связано с более ранним дебютом заболевания ПРЦЖ и, как показывают представленные данные — с агрессивным течением заболевания.

Выводы

Таким образом, при длительном наблюдении подтверждается сделанный нами ранее вывод о более агрессивном течении ПРЦЖ в отдаленные сроки с наличием аллеля D гена *ACE*, а также с гетерозиготным состоянием (5A/6A-1171) *MMP3*. Данную комбинацию генных вариантов можно рассматривать, как дополнительный фактор риска более агрессивного течения папиллярного рака ЩЖ, что можно учитывать при выборе объема хирургического вмешательства. Для проверки этой гипотезы необходимо длительное наблюдение больших групп пациентов ПРЦЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых // Эндокринная хирургия. 2017;1(11):6–27 [Belcevich DG, Vanushko VE, Rumyantsev PO et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of highly differentiated thyroid cancer in adults // Endocrinnaya khirurgiya. 2017;1(11):6–27 (In Russ.)]. doi:10.14341/serg201716-27
2. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе // Пособие для врачей. 2020 [Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in the Northwestern Federal District. A guide for doctors. 2020 (In Russ.)].
3. Tuttle RM. Controversial Issues in Thyroid Cancer Management // J Nucl Med. 2018;59(8):1187–1194. doi:10.2967/jnumed.117.192559
4. Stewart LA, Kuo JH. Advancements in the treatment of differentiated thyroid cancer // Ther Adv Endocrinol Metab. 2021;12. doi:10.1177/20420188211000251
5. Хазиев В.В., Штандель С.А., Караченцев Ю.И. Распространенность рака щитовидной железы и факторы, влияющие на ее динамику // Проблемы эндокринологии. 2008;54(4):18–21 [Khaziev VV, Shtandel SA, Karachentsev Yul. Prevalence of thyroid cancer and factors affecting its dynamics // Problemy endocrinologii. 2008;54(4):18–21 (In Russ.)]. doi:10.14341/probl200854418-21
6. Teo KW, Yuan NK, Tan WB, Parameswaran R. Comparison of prognostic scoring systems in follicular thyroid cancer // Ann R Coll Surg Engl. 2017;99(6):479–484. doi:10.1308/rcsann.2017.0072
7. Glikson E, Alon E, Bedrin L, Talmi YP. Prognostic Factors in Differentiated Thyroid Cancer Revisited // Isr Med Assoc J. 2017;19(2):114–118.
8. Черников Р.А., Валдина Е.А., Воробьев С.Л. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения при папиллярном раке щитовидной железы и сравнительная оценка тактики лечения // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014;10(1):31–31 [Chernikov RA, Valdina EA, Vorobjev SL et al. Long-term results of surgical treatment for papillary thyroid cancer and comparative assessment of treatment tactics // Clinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya. 2014;10(1):S31–31 (In Russ.)]. doi:10.14341/CET201410131-37
9. Zarkesh M, Zadeh-Vakili A, Azizi F et al. Altered epigenetic mechanisms in thyroid cancer subtypes // Mol Diagn Ther. 2018;22(1):41–56. doi:10.1007/s40291-017-0303-y
10. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma // Cell. 2014;159(3):676–690.
11. Patel KN, Angell TE, Babiarz J et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules // JAMA Surg. 2018;153(9):817–824. doi:10.1001/jamasurg.2018.1153
12. Steward DL, Carty SE, Sippel RS et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with in-

determinate cytology: a prospective blinded multicenter study // *JAMA Oncol.* 2019;5(2):204–212. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4616

13. Morosova EB, Chukhlovina AB, Kulagina NV et al. Functional gene polymorphism of matrix metalloproteinase-1 is associated with benign hyperplasia of myo- and endometrium in the Russian population // *Gen Testing Mol Biomarkers.* 2012;16(9):1032–1037. doi:10.1089/gtmb.2011.0376
14. Wan J, Zhang G, Li X et al. Matrix metalloproteinase 3: A promoting and destabilizing factor in the pathogenesis of disease and cell differentiation // *Front Physiol.* 2021;12:663978. doi:10.3389/fphys.2021.663978
15. Balkhi S, Mashayekhi F, Salehzadeh A, Saedi HS. Matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 gene variations affect MMP-1 and -3 serum concentration and associates with breast cancer // *Mol Biol Rep.* 2020;47(12):9637–9644. doi:10.1007/s11033-020-05962-x
16. Frieling JS, Tao Li T, Tauro M. Prostate cancer-derived MMP-3 controls intrinsic cell growth and extrinsic angiogenesis // *Neoplasia.* 2020;22(10):511–521. doi:10.1016/j.neo.2020.08.004
17. Sartori MT, Danesin C, Saggiorato G et al. The PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003;9(4):299–307. doi:10.1177/107602960300900405
18. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A et al. ACE Polymorphisms // *Circ Res.* 2006;98(9):1123–1133. doi:10.1161/01.RES.0000223145.74217.e7
19. Романчишен А.Ф., Кузьмичев А.С., Богатиков А.А. и др. Клиническая значимость функциональных вариантов генов матриксных металлопротеиназ при раке щитовидной железы // *Вестник хирургии.* 2009;168(1):57–60 [Romanchishen AF, Kuzmichev AS, Bogatikov AA et al. Clinical significance of functional variants of matrix metalloproteinase genes in thyroid cancer // *Vestnik khirurgii.* 2009;168(1):57–60 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 21.02.2022 г.

A.A.Bogatikov¹, A.S.Kuzmichev², A.B.Chukhlovina³

Retrospective effects of *ACE-1*, *MMP-1*, *MMP-3* and *PAI-1* gene polymorphisms on the course of papillary thyroid cancer in operated patients

¹ L.G. Sokolov North-Western Regional Scientific and Clinical Center, St Petersburg, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

³ St Petersburg State I.Pavlov Medical University, Russia

Relevance. Functional variants of some pathogenetically significant genes (*MMPs*, matrix metalloproteinases, *ACE-1*, *PAI-1*) are associated with an increased risk of progression of solid tumors.

Purpose of research. The aim of our work was to evaluate potential prognostic significance of the *MMP-1*, *MMP-3*, *PAI-1*, and *ACE-1* gene variants in papillary thyroid cancer (PTC) at long terms after surgery.

Materials and methods. In our primary study, functional variants of several well-known genes (*ACE-1*, *I/D* alu repeats; *MMP-1*¹⁶⁰⁷ *1G/2G*; *MMP-3*¹¹⁷¹ *5A/6A*; *PAI-1*⁶⁷⁵ *4G/5G*) were typed by means of allele-specific PCR in 90 patients with PTC subjected to surgical treatment (observation period — from 1 to 7 years, age of patients — from 17 to 87 years), and in a comparison group at the same age range (170 cases). Comparative evaluation of the allele frequencies and appropriate gene variants was carried out by means of nonparametric statistics.

Results. Following the longitudinal analysis, 55 patients were available for examination (21, younger than 50 years; 31 cases, 51–75 years; and 3 patients older than 75 years). In the first group, 3 out of 21 patients underwent repeated surgery, i.e., two males (36 and 39 years old) and one woman 40 years old. The data on individual gene markers revealed D allele of *ACE-1* gene in all 5 patients who required repeated operation. The genotype *MMP-3* *5A/5A* was detected in 4 out of 5 repeatedly treated patients (80%), which is significantly higher than in whole observation group (34%, $p=0.04$).

Conclusion. Harboring D allele of the *ACE-1* gene in combination with the 5A allele of *MMP-3* gene may be a factor in the increased risk of regional PTC metastasis in male patients. This combination of gene variants, along with absence of the *PAI-1* 4G and *MMP-1* 2G genotypes, may be potentially associated with the aggressive course of papillary thyroid cancer.

Key words: papillary thyroid cancer, matrix metalloproteinases, gene variants, clinical outcomes, prediction.

Сведения об авторах

Богатиков Александр Александрович, канд. мед. наук, хирург, доцент, ФГБУ Федеральный Северо-Западный научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА России, 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4, abogatikov@mail.ru

Кузьмичев Александр Сергеевич, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, alkuz02@mail.ru

Чухловин Алексей Борисович, д-р мед. наук., проф. кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, 197022, ул. Л. Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, alexei.chukh@mail.ru

Bogatikov Aleksandr S., Cand. Med. Sci., «North-West Regional Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical and Biological Agency», 4 Kultury Str., St Petersburg, 194291, Russia, abogatikov@mail.ru

Kuzmichev Alexander S., PhD, MD (Medicine), professor, Department of Hospital Surgery with a course of traumatology, «Saint Petersburg State Pediatric Medical University» 2 ul. Litovskaya, St Petersburg, 194100, Russia, alkuz02@mail.ru

Chukhlovina Alexey B., PhD, MD (Medicine), professor, Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation, St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, 6–8 Tolstoy Str., St Petersburg, 197022, Russia, alexei.chukh@mail.ru

*П.А. Исаев¹, В.В. Польшкин¹, Л.О. Петров¹, А.А. Ильин¹, Ю.А. Панасейкин¹,
А.К. Плугарь¹, Т.А. Агабабян¹, А.Г. Исаева¹, С.А. Иванов¹, А.Д. Каприн^{2,3}*

Хирургическое лечение метастазов медуллярного рака щитовидной железы в печень

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

³ МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Основная цель исследования — анализ результатов лечения четырех пациентов с метастатическим поражением печени медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ) и перенесших по этому поводу хирургическое вмешательство. В Российской Федерации ежегодная заболеваемость МРЩЖ составляет до 600 новых случаев (0,2 на 100 000 жителей). По данным литературы, у половины пациентов при пролонгированном наблюдении выявляются отдаленные метастазы, из них изолированное поражение печени встречается до 0,5%. Резекция метастазов МРЩЖ выполняется только у небольшого числа пациентов. Таким образом, мало что известно об результатах лечения этой категории больных МРЩЖ.

Ключевые слова: медуллярный рак, метастазы в печень, хирургическое лечение

В последнее время лечение МРЩЖ значительно улучшилось, 3-летняя выживаемость при начальных стадиях опухолевого процесса достигает 100%, однако наличие отдаленных метастазов резко снижает этот показатель до 10% [1]. Возникает вопрос о необходимости хирургического удаления отдаленных метастазов МРЩЖ, в том числе и метастазов в печени. В Российских Национальных клинических рекомендациях диагностики и лечения рака щитовидной железы (РЩЖ) нет указаний на их оперативное лечение [2, 3]. Поэтому большинство пациентов из этой группы получают либо системную лекарственную терапию, либо паллиативное и симптоматическое лечение. Метастазы в печень злокачественных новообразований (ЗНО) иных локализаций широко рассматриваются как объекты радикального хирургического вмешательства. Японской ассоциацией по изучению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association) на основе отчетов, в которых показаны благоприятные результаты хирургического лечения метастазов в печень, пересмотрено лечение потенциально резектабельного рака желудка с распростра-

стью М1 [4]. Исследовательская группа хирургии печени Нидерландов (Netherlands Task Force for Liver Surgery) определили прогностические факторы у 33 пациентов, перенесших резекцию печени (n=29), или аблацию (n=4) в период с 1990 по 2008 гг. Эти пациенты составляли до 1% от общей популяции больных, которым была выполнена резекция печени по поводу метастазов почечно-клеточной карциномы в тот период. Общая выживаемость (ОВ) через 1, 3 и 5 лет составила соответственно 79, 47 и 43%. Метахронные метастазы (n=23, p=0,03) и радикальная резекция (n=19, p < 0,001) были статистически значимыми прогностическими факторами ОВ. Размер < 50 мм (n=18, p=0,54), одиночные метастазы (n=19, p=0,93) и наличие внепеченочных метастазов (n=11, p=0,28) не оказали статистически значимого влияния на ОВ. Сделан вывод о целесообразности циторедуктивных операций [5]. N. Vacalbasa и соавт. оценили результаты лечения 43 больных с метастазами рака молочной железы в печень в период с 2002 по 2013 гг. В анализ были включены пациентки, объем хирургического вмешательства которых заключался в резекции печени. Медиана ОВ в группе составила 32,2 мес. Факторами, значимо связанными с ОВ после резекции печени, были статус рецептора эстрогена/прогестерона (ER/PR) (p=0,002), поражение узлов первичной опухоли (p=0,049), размер (p=0,005) и количество (p=0,006) метастатических очагов. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после радикальной резекции печени составила 93,02, 74,42, 58,14% соответственно. Таким образом, резекция печени по поводу метастазов рака молочной железы является безопасной процедурой и увеличивает ОВ, особенно у пациентов со сниженной метастатической нагрузкой в печень (одиночные метастазы, диаметр метастазов < 5 см) и положительным статусом ER/PR [6]. Вместе с тем, в обзорном отчете Экспертов Кокрановского сотрудничества по сравнительной оценке паллиативной циторедуктивной хирургии с другими паллиативными методами лечения пациентов с нерезектабельными мета-

стазами в печень из нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта нет данных о рандомизированных исследованиях, которые бы доказали преимущество циторедуктивной хирургии в лечении этой категории больных [7]. Касательно оперативных вмешательств при метастазах РЦЖ в печень В. Niederle и соавт. еще в 1986 г. сообщили о положительных результатах их хирургического лечения в группе из 10 пациентов, где 5- и 10-летняя выживаемость после резекции составили 56,0 и 43,7% соответственно [8]. J. Lidocka и соавт. описали случаи их успешного лечения у пациентов с радиоодрезистентным РЦЖ. Первый пациент — женщина 36 лет, у которой через восемь лет после комбинированного лечения по поводу РЦЖ было отмечено повышение уровня онкомаркеров, что привело к необходимости поиска метастазов. При СКТ визуализировано образование в печени до 80 мм в наибольшем измерении. Больной выполнена резекция печени с хорошим результатом. Второй пациент — мужчина 65 лет, ранее лечившийся по поводу РЦЖ, был направлен на операцию, когда в печени был обнаружен метастаз диаметром 70 мм. Выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия. Через 12 мес признаков рецидива не выявлено. Сделан вывод об оправданности хирургической активности в этих случаях [9].

В обзоре Дин С. сопоставлены основные материалы комбинированного лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей (НЭО) в печень. По данным автора НЭО составляют до 20% всех ЗНО брюшной полости и забрюшинного пространства, включая пищеварительную систему и около 2% всех остальных ЗНО другого генеза. Наиболее частой их локализацией является желудочно-кишечный тракт (73,7%), излюбленным органом-мишенью — печень, которая поражается примерно в 73% случаев. 5-летняя ОВ пациентов с локализованным колоректальным НЭО составляет 88%. При наличии метастазов в печень она снижается до 30% [10]. В представленной работе была проанализирована ОВ 165 больных, которым выполнено лечение по поводу НЭО с метастазами в печень за период с 1994 по 2017 гг. 5-летняя ОВ с радикальной резекцией печени R0 составила 90±4% против 76±6% при циторедуктивном хирургическом лечении ($p=0,0036$). 5-летняя ОВ больных G1 и G2, перенесших резекцию печени в объеме R0 после удаления первичного очага и не оперированных, составила: 98±2, 89±6% соответственно ($p=0,008$), 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила: 25±7, 4±4% соответственно ($p=0,004$). Таким образом, хирургический метод лечения, оставаясь приоритетным для больных с метастазами НЭО в пе-

чень, должен применяться во всех операбельных случаях. Несмотря на то, что МРЦЖ является НЭО, ни в приведенном выше исследовании, ни в доступной зарубежной литературе отчетов о хирургическом лечении метастазов МРЦЖ в печень мы не нашли.

Целью настоящей публикации является анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения четырех пациентов с метастатическим поражением МРЦЖ, перенесших резекции печени различного объема.

Материалы и методы

В анализ было включено четыре пациента, три женщины и один мужчина в возрасте от 56 до 68 лет, находившихся на лечении в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба и перенесших радикальное хирургическое лечение по поводу метастазов МРЦЖ в печень, в трех случаях выполнялась атипичная резекция, одним — гемигепатэктомия.

КТ-исследование выполняли на мультиспиральном компьютерном томографе Optima CT660 (GE). Для подготовки к исследованию назначали пероральный прием 200 мл 2% раствора водорастворимого контрастного вещества за 3 ч и 30 мин до проведения КТ. Параметры КТ-исследования: напряжение 120kV; сила тока в среднем 95mAs (в зависимости от конституции пациента); матрица изображения 512×512 пикселей; толщина томографического среза — 5 мм, коллимация — 6×2 мм. Полученные КТ-данные реконструировали с толщиной среза 2,5 мм и инкрементом 1–1,5 мм. КТ-исследования выполняли в положении больного лежа на спине с вытянутыми над головой руками. Топограмму выполняли при задержке дыхания в фазу вдоха в краниокаудальном направлении. По топограмме проводили планирование области исследования. Выполняли нативное (бесконтрастное) исследование, затем сканирование с контрастным усилением по стандартной методике. С этой целью внутривенно болюсно вводился раствор контрастного средства в объеме 100–150 мл, со скоростью 2–4 мл/с. Задержки сканирования составляли: артериальная фаза — 25–30 с, и венозная фаза — 77–80 с после введения контрастного вещества. В артериальную фазу проводили сканирование области шеи, грудной клетки и верхних отделов брюшной полости (в частности печени), а в венозную фазу получали изображения брюшной полости и полости малого таза. Сканирование головного мозга проводили через 2–3 мин после внутривенного введения контрастного вещества.

Определение концентрации тиреокальцитонина (ТКТ) в сыворотке периферической крови выполнялось иммунорадиометрическим методом с использованием наборов ELSA-hCT фирмы CIS-bio International (Франция), референтные значения <15 нг/л (пг/мл).

Результаты исследования

Клинический случай. Пациентка Д., 56 лет, направлена в клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба в июне 2013 г. для радиоiodтерапии после выполненной 03.06.2013 г. тиреоидэктомии по поводу РЦЖ. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании представленных препаратов установлен диагноз МРЦЖ. Определен уровень ТКТ в сыворотке периферической крови, 892 пг/мл. При допол-

нительном обследовании выявлены метастазы МРЩЖ в лимфатические узлы на шее слева. 12.07.2013 г. проведена операция — радикальная шейная лимфодиссекция (РШЛ). При очередном визите клинически отмечено ухудшение общего самочувствия, диарея 3–4 ст, уровень ТКТ повысился до 1245 пг/мл. На серии СКТ шеи от 17.05.2017 г. увеличенных лимфоузлов и дополнительных образований на шее не обнаружено, очаговых и инфильтративных теней в паренхиме обоих легких не выявлено. Увеличенных лимфатических узлов в средостении не определяется. Во втором сегменте печени визуализируется очаговое образование овальной формы, с достаточно ровными контурами, пониженной плотности во всех фазах исследования, размерами 13×10×10 мм. Желчный пузырь, селезенка, поджелудочная, почки обычных форм, размеров и расположения.

09.06.2017 г. выполнена операция — лапароскопическая атипичная резекция печени. При ревизии в брюшной полости выпота, диссеминации нет. В печени солитарный очаг в проекции второго сегмента, размерами до 15 мм (рис. 1).

Других очаговых образований не обнаружено. При помощи гармонического скальпеля выполнена атипичная резекция печени с клиренсом не менее 10 мм. Гемостаз коагуляцией. Препарат помещен в пластиковый контейнер, удален



Рис. 1. Пациентка Д. Метастаз МРЩЖ в печень (интраоперационное фото)

через срединную мини-лапаротомию. Гистологическое заключение: в паренхиме печени метастаз медуллярного рака щитовидной железы. При мониторинге в течение 51 мес рецидива заболевания не выявлено (рис. 2). Уровень ТКТ от 04.10.2021 г. 28,0 пг/мл.

Клинический случай. Пациентка Г., 63 года. Считает себя больной с 2011 г. после того, как при эхографическом исследовании ЩЖ выявлена узловатая патология. 07.03.2011 г. выполнена видеоассистированная тиреоидэктомия. Гистологическое исследование: инкапсулированный МРЩЖ. В послеоперационном периоде уровень ТКТ составил 164 пг/мл. При эхографическом исследовании шеи от 03.10.2018 г. выявлена тиреоидная ткань справа 8,4×3,1×6 мм и слева 28×8×11 мм. Лимфоузлы не увеличены. Учитывая повышенные значения ТКТ решено провести операцию — удаление остаточной тиреоидной ткани справа и слева. Гистологическое заключение: в ткани ЩЖ с диффузным хроническим лимфоцитарным тиреоидитом с инвазивным ростом рака из медуллярных средних клеток с эозинофильной цитоплазмой и наличием эксцентрично расположенного ядра. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли выявлена цитоплазматическая экспрессия ТКТ, очаговая умеренная ядерная экспрессия ТТФ-1, диффузная яркая цитоплазматическая экспрессия хромогранина-А и СЕА. Уровень ТКТ снизился до 48 пг/мл. На СКТ органов брюшной полости, в четвертом сегменте печени выявлено субкапсулярное образование 9×4×4 мм. 08.07.2020 г. выполнена операция — атипичная резекция печени по вышеописанной методике. Гистологическое заключение: ткань печени с метастазом МРЩЖ. Уровень ТКТ в пределах нормальных значений — 0,57 пг/мл, очередной визит пролонгированного наблюдения запланирован на 2022 г.

Клинический случай. Пациент Р., 66 лет. Самостоятельно обратился в клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба с жалобами на опухолевидное образование на шее справа. Проведено комплексное

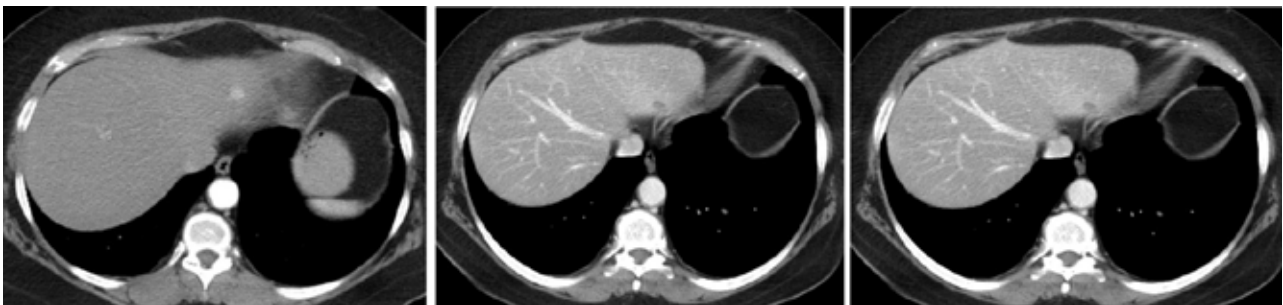


Рис. 2. Пациентка Д. СКТ метастаза МРЩЖ до (17.05.2017 г.) и после хирургического лечения (22.03.2018 г. и 03.09.2021 г.)

обследование. При эхографическом исследовании шеи от 23.03.2016 г. в правой доле ЩЖ определяется гипоэхогенный, овальный, неоднородный с участками пониженной эхогенности, с четкими границами и ровными контурами узел 20 мм. В левой доле узлы до 6 мм. Лимфоузлы шеи увеличены до 32 мм паратрахеально и паравазально справа, уровень ТКТ 1387 пг/мл. 24.03.2016 г. пациенту выполнена операция — тиреоидэктомия, РШЛ. Гистологическое исследование: МРЩЖ с инвазией в капсулу железы, ростом в окружающей жировой клетчатке, прорастанием в перешеек железы, в жировой клетчатке метастазы МРЩЖ. В послеоперационном периоде отмечено незначительное снижение уровня ТКТ до 850 пг/мл. На серии СКТ шеи от 21.08.2016 г. увеличенных лимфоузлов и дополнительных образований на шее не выявлено, очаговых и инфильтративных теней в легочной ткани обоих легких не выявлено. Увеличенных лимфатических узлов в средостении не определяется. В четвертом сегменте печени визуализируется очаговое образование овальной формы, с достаточно ровными контурами, пониженной плотности во всех фазах исследования, размерами 15×13×13 мм. Желчный пузырь, селезенка, поджелудочная, почки обычных форм, размеров и расположения. Предложено хирургическое лечение, от которого пациент воздержался. В качестве альтернативного метода назначен прием вандетаниб 300 мг/день. На фоне проводимой терапии отмечено значительное ухудшение общего состояния пациента, в виде появления выраженной астении, одышки, аритмии, гипертонии, снижении толерантности к привычным физическим нагрузкам, потеря аппетита, что было расценено как непереносимая токсичность. Консилиумом врачей и с согласия пациента решено провести 02.11.2016 г. хирургическое лечение в объеме лапароскопической атипичной резекции четвертого сегмента печени по вышеописанной методике. Морфологически верифицировано наличие метастаза МРЩЖ. При мониторинге пациента в течение 59 мес рецидива заболевания не выявлено, уровень ТКТ 15,60 пг/мл.

Клинический случай. Пациентка М., 68 лет. ЗНО ЩЖ выявлено в декабре 2003 г. В регионарном онкологическом центре 14.01.2004 г. выполнена тиреоидэктомия, селективная шейная лимфодиссекция. С 28.01.2004 г. по 03.03.2004 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии на область удаленной ЩЖ и зоны регионарного лимфооттока суммарной очаговой дозой (СОД) 60 Гр. В 2013 г. из-за диареи 3–4 ст. обратилась за медицинской помощью, с учетом онкологического анамнеза

направлена в клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Комплексное обследование позволило выявить метастазы в печени, а гистологическое и иммуногистохимическое исследование определить картину МРЩЖ. ТКТ в сыворотке периферической крови составил 13377 пг/мл. Учитывая распространенность опухолевого процесса, для достижения стойкой стабилизации/регрессии начата системная лекарственная терапия по схеме — вандетаниб 300 мг/день. При контрольном обследовании, через 4 мес, отмечена регрессия измеряемых очагов до 72% и снижение уровня ТКТ до 76 пг/мл. Однако через 35 мес рентгенологически выявлен рост одного из очагов в печени на 36%.

Пациентка обсуждена на междисциплинарном консилиуме, принимая во внимание анамнез заболевания, проведенное ранее лечение, результаты настоящего комплексного обследования, пациентке рекомендовано хирургическое лечение.

После получения согласия, 01 марта 2016 г. пациентке выполнен I этап двухэтапной расширенной правосторонней гемигепатэктомии по типу ALPPS. При ревизии и ИоУЗИ: в правой доле печени визуализирован опухолевый очаг бело-серого цвета, бугристый, плотный, диаметром 30 мм, аналогичный очаг в четвертом сегменте размером 20 мм. По данным ИоУЗИ выявлены дополнительные очаги: в SIII, VIII печени размерами до 20 мм.

Учитывая данные ИоУЗИ, снижение функциональных резервов печени по данным предоперационного обследования, принято решение выполнить двухэтапную резекцию печени по типу ALPPS, атипичную резекцию SIII печени.

Выполнена мобилизация правой доли печени. Короткие печеночные вены пересечены с прошиванием. Пузырный проток и артерия пересечены отдельно, лигированы. Выполнена лимфодиссекция гепатодуоденальной связки. Выделены элементы гепатодуоденальной связки. Правая ветвь воротной вены лигирована. Выполнена диссекция паренхимы печени в плоскости расширенной правосторонней гемигепатэктомии до 90%. Гемостаз прошиванием, коагуляцией. Правая доля печени помещена в пластиковый контейнер. В правое поддиафрагмальное пространство и в правое подпеченочное пространство установлены дренажи. Швы на рану.

На 13-е сутки, после повторной оценки функционального статуса остающегося объема печени, выполнен второй этап расширенной правосторонней гемигепатэктомии по типу ALPPS. Правая доля печени уменьшена в размерах, левый латеральный сектор печени значительно гипертрофирован. По ранее

наложенным лигатурам выполнена обработка правой печеночной артерии, правого печеночного протока, пересечение правой бранши воротной вены. Рассечена оставшаяся паренхима в плоскости резекции. Препарат удален.

По данным планового морфологического исследования удаленного препарата: в паренхиме печени метастаз медуллярного рака щитовидной железы.

Ранний послеоперационный период сопровождался элевацией печеночных трансаминаз, умеренной гипокоагуляцией. Пациент выписан на 28-е сутки после операции.

В отсроченном послеоперационном периоде продолжена системная лекарственная терапия кабозантинибом 80 мг/день. При мониторинге в течение последующих 55 мес рецидива заболевания не выявлено. Уровень ТКТ от 12.10.2021 г. — 31,3 пг/мл.

Обсуждение

Хирургическое удаление метастазов РЦЖ в печень сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений и смертностью [11]. В недавнем прошлом операционная летальность при этой патологии составляла 13%, а общая частота послеоперационных осложнений достигала 60% [12]. Благодаря накопленному хирургическому опыту, на сегодняшний день активная хирургическая тактика является вариантом выбора для пациентов с метастазами в печень, позволяющая повысить 5-летнюю ОВ до 30%.

Одним из вариантов лечения метастатического МРЦЖ в Российской Федерации, является системная лекарственная терапия мультикиназными ингибиторами вандетанибом или кабозантинибом [2, 3]. Однако, основываясь на текущих мировых тенденциях, Американская тиреоидологическая ассоциация, как и многие онкологические и эндокринологические сообщества, выпустила руководство по ведению узловых образований ЩЖ в котором представлен алгоритм применения методов лечения метастатического РЦЖ, и в нем мультикиназные ингибиторы уже не заявлены в качестве стартовой терапии, а начинать предлагается с циторедуктивной операции [13]. В комментариях к руководству подчеркивалось, что резекция печени увеличивает выживаемость у этих пациентов [14]. По нашим данным, нет публикаций о резекции печени при метастазах МРЦЖ. Причина в том, что метастазы в печень злокачественных новообразований иных локализаций, кроме рака толстой кишки, редки и критично воспринимаются как показания к резекции печени [15]. Даже в крупных он-

кологических клиниках, так называемые неколоректальные метастазы в печень, составляют менее 3% всех показаний к резекции печени [14]. Такое малое количество прооперированных пациентов может быть связано не только с орфанным характером МРЦЖ, но также может быть вызвано поздним выявлением метастазов в печень при визитах последующего наблюдения. Примечательно, что в одном из четырех представленных выше случаев продемонстрирован факт позднего выявления большого метастаза, но и его было возможно удалить без каких-либо осложнений. Интересно отметить, что опубликованные данные о резекции метастазов МРЦЖ аналогичны данным, полученным при резекции печени при колоректальном раке [16]. Многие исследователи рекомендуют резецировать единичные метастазы РЦЖ в печени только в том случае, если возможен край резекции R0 [17], что было достигнуто у всех наших пациентов. Однако, этот вывод сделан на незначительной когорте больных, ведь изолированные метастазы печени встречаются менее чем у 0,5% всех пациентов РЦЖ [11]. Известно, что РЦЖ и в первую очередь МРЦЖ, характеризуется обширным метастазированием с поражением нескольких органов [16], но даже в таких случаях можно рассмотреть возможность резекции печени. Результаты, представленные А. Andreou и соавт. демонстрируют, что внепеченочное распространение РЦЖ не следует рассматривать как абсолютное противопоказание к резекции печени. В этом исследовании авторы анализируют результаты лечения 51 пациента, оперированных по поводу метастазов в печени различных эндокринных опухолей, не связанных с новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Прогностически значимыми для ОВ оказались два фактора, а именно: наличие менее двух очагов внепеченочного поражения ($p=0,009$) и интервал более 12 мес между резекцией первичной опухоли и диагностикой метастазов в печени ($p=0,017$). На сегодняшний день нет доказательств валидности других общепринятых прогностических факторов [18].

Выводы

Учитывая преимущества и недостатки всех доступных методов лечения пациентов с метастазами МРЦЖ, мы должны осознать преимущества персонализированного выбора лечебной тактики. В настоящее время резекция метастазов МРЦЖ в печени является безопасным вариантом лечения, даже в случаях ее значительного поражения. Расширение перечня показаний к агрессивному хирургическому подходу

в лечении отдаленных метастазов, ожидается приведет к увеличению количества пациентов с МРЩЖ, которые являются потенциальными кандидатами на операцию.

ЛИТЕРАТУРА

- Randle RW, Balentine CJ, Levenson GE et al. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years // *Surgery (United States)*. 2016;161(1), 137–146. doi:10.1016/j.surg.2016.04.053
- Trimboli P, Castellana M, Virili C et al. Efficacy of Vandetanib in Treating Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma According to RECIST Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in Endocrinology*. 2018.
- Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer // *J Clin Oncol*. 2013;31:3639–46.
- Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N et al. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines // *Gastric Cancer*. 2014;17(2):206–12. doi:10.1007/s10120-013-0299-x
- Ruys AT, Tanis PJ, Nagtegaal ID et al. Surgical treatment of renal cell cancer liver metastases: a population-based study // *Ann Surg Oncol*. 2011;18(7):1932–8. doi:10.1245/s10434-010-1526-x. Epub 2011 Feb 23
- Bacalbasa N, Balescu I, Dima S, Popescu L. Role of surgical treatment in breast cancer liver metastases: a single center experience // *Anticancer Res*. 2014;34(10):5563–8.
- Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, Davidson BR. Palliative cytoreductive surgery versus other palliative treatments in patients with unresectable liver metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(1). doi:10.1002/14651858.CD007118.pub2
- Niederle B, Roka R, Schemper M et al. Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer: indication and results // *Surgery*. 1986;100(6):1088–1097.
- Lidocka J, Patkowski W, Szparecki G et al. Resection of liver metastases from differentiated thyroid cancer: who might benefit? A report of 2 cases with review of literature // *Pol Przegl Chir*. 2018;91(4):52–56.
- Дин С. Комбинированное лечение больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени: Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2019:5–23 [Dean S. Combined treatment of patients with neuroendocrine tumor metastases in the liver: Abstract. ... Candidate of Medical Sciences, M., 2019:5-23 (In Russ)].
- Song HJ, Xue YL, Xu YH et al. Rare metastases of differentiated thyroid carcinoma: pictorial review // *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(5):R165–174. doi:10.1530/ERC-11-0068
- Патютко Ю.И., Пылев А.Л., Сагайдак И.В. и др. Современные подходы к лечению метастазов колоректального рака в печени // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2008(4):14–26 [Patyutko Yu.I., Pylev A.L., Sagaidak I.V. et al. Modern approaches to the treatment of colorectal cancer metastases in the liver // *Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2008(4):14–26 (In Russ)].
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid // *Cancer. Thyroid*. 2016;26(1):1–133. doi:10.1089/thy.2015.0020
- Adam R, Chiche L, Aloia T et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model // *Ann Surg*. 2006;244(4):524–535. doi:10.1097/01.sl.0000239036.46827.5f
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial // *Lancet*. 2014;384(9940):319–328. doi:10.1016/S0140-6736(14)60421-9
- Kornasiewicz O, Ligocka J, Krawczyk M. Liver resection for non-colorectal, non-endocrine liver metastasis // *Pol Przegl Chir*. 2015;86(11):544–551. doi:10.2478/pjs-2014-0097
- Djenic B, Duick D, Newell JO, Demeure MJ. Solitary liver metastasis from follicular variant papillary thyroid carcinoma: A case report and literature review // *Int J Surg Case Rep*. 2015;6C:146–149. doi:10.1016/j.ijscr.2014.11.080
- Andreou A, Brouquet A, Bharathy KG et al. Liver resection for liver metastases from nondigestive endocrine cancer: extrahepatic disease burden defines outcome // *Surgery*. 2012;151(6):851–859. doi:10.1016/j.surg.2011.12.025

Поступила в редакцию 21.12.2021 г.

*P.A. Isaev¹, V.V. Polkin¹, L.O. Petrov¹, A.A. Ilyin¹,
Y.A. Panaseykin¹, A.K. Plugar¹, T.A. Aghababyan¹,
A.G. Isaeva¹, S.A. Ivanov¹, A.D. Kaprin^{2,3}*

Surgical treatment of metastases of medullary thyroid cancer in the liver

¹ A. Tsyb MRRC — Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk

² NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk

³ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk

An aim of this study is to analyze treatment results of 4 patients with metastatic lesions of medullary thyroid cancer (MTC) who underwent liver resection. Annually in Russian Federation 600 new cases of MTC are diagnosing (0.2 per 100 000 humans). According to literature, in half of them a distant metastasis will develop. Isolated liver lesions develop in up to 0.5%. Resection of MTC metastases perform in only a small number of patients. Thus, little is known about outcomes of such treatment.

Key words: medullary cancer, liver metastases, surgical treatment

Сведения об авторах

Исаев Павел Анатольевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4, isaev@mrrc.obninsk.ru

Полькин Вячеслав Викторович, канд. мед. наук, зав. отделения, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4.

Петров Леонид Олегович, канд. мед. наук, зав. отделения, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4.

Ильин Алексей Амурович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4.

Панасейкин Юрий Александрович, научный сотрудник, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4.

Плугарь Алиса Кареновна, ординатор, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4.

Агабабян Татев Артаковна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4.

Исаева Аиша Гасановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4.

Иванов Сергей Анатольевич, д-р мед. наук, проф. РАН, директор, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4.

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д-р мед. наук, проф., ген. директор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4.

Isaev Pavel Anatolevich, Leading Researcher, MD, A. Tsyb MRRC — Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Kaluga region, Obninsk, 249035, Russia, isaev@mrrc.obninsk.ru

Polkin Vyacheslav Viktorovich, Head of Dep., C. Sc., Med, A. Tsyb MRRC — Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Kaluga region, Obninsk, 249035, Russia

Petrov Leonid Olegovich, Head of Dep., C. Sc., Med, A. Tsyb MRRC — Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Kaluga region, Obninsk, 249035, Russia

Ilyin Alexey Amurovich, Leading Researcher, MD, A. Tsyb MRRC — Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Kaluga region, Obninsk, 249035, Russia

Panaseykin Yury Alexandrovich, Researcher, A. Tsyb MRRC — Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Kaluga region, Obninsk, 249035, Russia

Plugar Alice Karenovna, Clinical Resident, A. Tsyb MRRC — Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Kaluga region, Obninsk, 249035, Russia

Agababian Tatev Artakovna, Senior Researcher, C. Sc., Med, A. Tsyb MRRC — Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Kaluga region, Obninsk, 249035, Russia

Isaeva Aisha Gasanovna, Senior Researcher, C. Sc., Med, A. Tsyb MRRC — Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Kaluga region, Obninsk, 249035, Russia

Ivanov Sergey Anatolievich, Director, MD, Prof. of RAS, A. Tsyb MRRC — Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Kaluga region, Obninsk, 249035, Russia

Kaprin Andrey Dmitrievich, Director General, Academician of RAS, MD, Prof. NMRRC, 4 Koroleva str., Kaluga region, Obninsk, 249035, Russia

*А.А. Медведева, В.И. Чернов, Р.В. Зельчан, О.Д. Брагина,
А.Н. Рыбина, А.В. Дорошенко, Е.Ю. Гарбуков*

Использование результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с [^{99m}Tc]-МИБИ на этапах предоперационной терапии у больных раком молочной железы

Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского
медицинского центра РАН

Цель. Изучение возможностей использования количественных параметров однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с [^{99m}Tc]-метокси-изобутил-изонитрилом ([^{99m}Tc]-МИБИ) в качестве предикторов эффективности неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) у больных раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. В исследование было включено 47 больных РМЖ T₁₋₄N₀₋₃M₀ стадий. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография проводилась до начала и после 2 курса НАХТ, сцинтиграфическое исследование выполнялось через 20 мин и 2 ч после введения [^{99m}Tc]-МИБИ с расчетом коэффициента накопления опухоль/фон (ОФ) и индекса ретенции (ИР).

Результаты. При сравнении количественных параметров между группами больных со стабилизацией, частичной регрессией опухоли и полной регрессией статистически значимых взаимосвязей отмечено не было. В последующем пациентки были разделены на группы с отсутствием ответа опухоли на терапию и с объективным ответом опухоли (частичная и полная регрессия опухоли). Статистически значимую разницу в этих группах продемонстрировал ИР — более низкий показатель отмечался у пациенток с объективным ответом на проводимое лечение. Для оценки пороговых значений в предсказании ответа на терапию был использован ROC-анализ, который показал, что ИР является предиктором средней силы и при значении меньше 0,175 предсказывает объективный ответ на НАХТ с чувствительностью 75% и специфичностью 60%.

Заключение. Результаты исследования показали, что использование ОФЭКТ с [^{99m}Tc]-МИБИ на этапах предоперационного лечения может обеспечить не только быструю оценку опухолевого ответа, но и быть ранним индикатором резистентности терапии. При этом значения показателя индекса ретенции мень-

ше 0,175 предсказывает объективный ответ на НАХТ с чувствительностью 75% и специфичностью 60%.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, неoadъювантная химиотерапия, рак молочной железы, [^{99m}Tc]-МИБИ, индекс ретенции

Введение

В настоящее время неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) играет важную роль в лечении больных с местно-распространёнными формами рака молочной железы (РМЖ) и главной ее целью является достижение полного патоморфологического ответа [1, 2]. Рядом исследований было показано, что после НАХТ наблюдается улучшение показателей безметастатической и безрецидивной выживаемости у пациенток с полной регрессией опухоли, при этом изменение размеров опухоли в процессе терапии может отражать информацию о химиочувствительности и способствовать принятию решения о дальнейшей тактике лечения [3, 4]. Кроме того, предоперационная оценка распространённости оставшейся после завершения терапии опухоли предоставляет онкологу возможность избежать обширных хирургических вмешательств, особенно у пациентов с полным патоморфологическим ответом, что увеличивает число больных РМЖ, которым показано выполнение органосохраняющих операций и в конечном итоге, приводит к сохранению высокого качества жизни после проведенного лечения [5, 6].

Стандартные методы лучевой диагностики имеют определенные ограничения в оценке морфологического ответа опухоли из-за неспособности достоверно различать остаточную опухолевую и фиброзную ткань, формирующуюся в процессе лечения. В последнее время для оценки результатов предоперационного лечения злокачественных новообразований все активнее привлекаются методы ядерной медицины, которые способны оценить метаболические измене-

ния, происходящие в опухолевой ткани [7, 8, 9]. В настоящее время накоплен значительный клинический опыт применения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с [¹⁸F]-ФДГ для ранней оценки метаболического ответа опухоли и прогнозирования исхода заболевания [7, 10, 11, 12]. Так, при РМЖ чувствительность данного метода при предсказании ответа на НАХТ достигает 67–96 %, а специфичность - 79–85 % [7, 13, 14, 15]. В качестве непосредственного маркера используется полуколичественный показатель SUV_{max}. В исследованиях было показано, что данный показатель коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью [7, 13, 17]. К сожалению, высокая стоимость исследования и ограниченная доступность ПЭТ-центров не позволяют использовать этот метод в повседневной клинической практике. В последнее время многочисленными исследованиями показано, что в качестве альтернативы ПЭТ-исследованиям при контроле за эффективностью проводимой НАХТ и лучевого лечения может рассматриваться однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) [18–21].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможностей использования количественных параметров ОФЭКТ с метокси-изобутил-изонитрилом ([^{99m}Tc]-МИБИ) в качестве предикторов эффективности НАХТ у больных РМЖ.

Материалы и методы

В исследование было включено 47 больных РМЖ T₁₋₄N₀₋₃M₀ стадий, которым первым этапом лечения была запланирована НАХТ. Показанием к проведению предоперационной терапии являлся верифицированный местнораспространенный первично-неоперабельный инвазивный РМЖ; доказанный инвазивный первично операбельный РМЖ в случае тройного негативного фенотипа или HER2положительного статуса с целью выполнения органосохраняющей операции, а также определения прогноза и проведения дополнительной адъювантной терапии в случае наличия резидуальной опухоли.

Клиническая оценка эффекта проводимой терапии выполнялась по данным осмотра, ультразвукового исследования и маммографии по шкале RESIST 1.1, также анализировались результаты гистологического исследования операционного материала (лечебный патоморфоз оценивался по схеме Г.А. Лавниковой).

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография проводилась на гамма-камере e.cam 180 (Siemens, Германия) с использованием параллельных высокопропускающих коллиматоров для энергии 140 КэВ до начала предоперационной терапии и после 2 курса НАХТ. Вводимая доза ^{99m}Tc-[МИБИ] составила 740 МБк. Сцинтиграфическое исследование выполнялось через 15–20 мин и 2 ч после введения [^{99m}Tc]-МИБИ.

На каждом из этапов анализ томосцинтиграмм включал в себя расчет полуколичественных показателей. В первую очередь рассчитывался коэффициент накопления опухоль/фон (ОФ), который отражает интенсивность поглощения радиоиндикатора по отношению к прилежащим или кон-

тралатеральным «фоновым» участкам изучаемой области. В качестве «фонового» участка мы использовали контралатеральную интактную область противоположной железы. Кроме коэффициента накопления дополнительно рассчитывался индекс ретенции (ИР), который отражает скорость (время) вымывания индикатора из опухолевой ткани.

Индекс ретенции рассчитывается как соотношение радиоактивности опухоль/фон на ранних (через 20 мин после введения РФП) и отсроченных сцинтиграммах (через 2 ч после введения РФП):

(1) ИР = (ранний индекс ОФ — отсроченный индекс ОФ)/ранний индекс ОФ*100.

Кроме этого, проводилась оценка изменения индекса накопления РФП в процессе терапии и после 2 курса (О/Ф%):

(2) О/Ф% = (базовый индекс ОФ — индекс ОФ после предоперационного лечения)/базовый индекс ОФ *100%.

Нормальность распределения данных оценивалась с использованием критерия Шапиро–Уилка, для характеристики центральной тенденции в выборке рассчитывалась медиана Me [Q1 – Q3]. Для сравнения межгрупповых различий исследуемых результатов, учитывая ненормальное распределение изучаемых количественных признаков, использовались U критерий Манна–Уитни. Для выявления связей между признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью выборочного критерия Хи-квадрат. Для определения дифференциальной границы между исследуемыми величинами выполнялся ROC-анализ с построением ROC-кривых и вычислением площади под ними (AUC).

Результаты исследования

Сцинтиграфические данные анализировались отдельно с клиническими признаками и с результатами морфологического исследования операционного материала. Случаев прогрессирования в исследуемой группе пациентов отмечено не было, наблюдались стабилизация опухолевого процесса на фоне терапии (n=12), частичная (n=29) и полная (n=6) регрессия опухоли. При оценке степени патоморфоза больше чем в половине случаев (27 пациентов) отмечались II–III степень, 0-I степень наблюдалась у 9 больных, IV — у 11 пациенток. При динамическом наблюдении за пациентами через 2 года после проведенного объема лечения у 2 пациенток из 47 был отмечен рецидив заболевания: у одной пациентки был выявлен локальный рецидив в области послеоперационного рубца и у одной — регионарный рецидив.

При сравнении количественных параметров между группами больных со стабилизацией, частичной регрессией опухоли и полной регрессией статистически значимых взаимосвязей отмечено не было (табл. 1).

Поскольку, согласно международным рекомендациям, при проведении предоперационной химиотерапии больных РМЖ стабилизация или прогрессирование расценивается как отсутствие ответа на НАХТ, частичная и полная регрессия — как объективный ответ, пациентки были

Таблица 1. Полуколичественные показатели ОФЭКТ в зависимости от клинического эффекта, Ме [Q1–Q3]

Показатель	Группа 1 Полная регрессия (n=6)	Группа 2 Частичная регрессия (n=29)	Группа 3 Стабилизация (n=12)	Достоверность различия результатов
ИР	0,1[0,01–0,22]	0,14 [0,01–0,9]	0,19[0,06–0,28]	p (1–2)=0,27 p (1–3)=0,08 p (2–3)=0,14
О/Ф1	2,3[1,4–6,7]	3,4[1,2–8,1]	3,3[1,4–7,9]	p (1–2)=0,3 p (1–3)=0,07 p (2–3)=0,5
О/Ф2	1,7[1–3,2]	1,9[1–6,3]	2,06[1–5,1]	p (1–2)=0,48 p (1–3)=0,12 p (2–3)=0,07
О/Ф%	32[–28,6–52,2]	38,2[5,1–67,6]	34,05[7,4–66,2]	p (1–2)=0,39 p (1–3)=0,6 p (2–3)=0,77

Примечание. ИР -- индекс ретенции; О/Ф1 -- индекс опухоль/фон до лечения; О/Ф2 -- индекс опухоль/фон до лечения; О/Ф% -- разница индекса опухоль/фон до и после лечения в процентах.

Таблица 2. Полуколичественные показатели ОФЭКТ в группах с отсутствием ответа опухоли на терапию и с объективным ответом, Ме [Q1–Q3]

Показатель	НО (n=12)	ОО (n=35)	Достоверность различия результатов
ИР	0,19 [0,06–0,28]	0,14 [0,01–0,9]	p=0,04
О/Ф1	4,95 [2,9–7,9]	3,14 [1,2–8,1]	p=0,5
О/Ф2	2,6 [1,8–5,1]	1,88 [1–6,3]	p=0,07
О/Ф%	34,05 [7,4–66,2]	37,1 [–28,6–64]	p=0,98

Примечание. ИР -- индекс ретенции; О/Ф1 -- индекс опухоль/фон до лечения; О/Ф2 -- индекс опухоль/фон до лечения; О/Ф% -- разница индекса опухоль/фон до и после лечения в процентах

Таблица 3. Анализ полуколичественных показателей ОФЭКТ в зависимости от степени патоморфоза, Ме [Q1–Q3]

Показатель	Группа 1 0–I степень (n=11)	Группа 2 II–III степень (n=27)	Группа 3 IV степень (n=9)	Достоверность различия результатов
ИР	0,12[0,06–0,27]	0,14[0,07–0,31]	0,08[0,01–0,21]	p (1–2)=0,91 p (1–3)=0,1 p (2–3)=0,08
О/Ф1	2,8[1,42–7,9]	3,16[1,2–8,1]	2,5[1,39–6,69]	p (1–2)=0,9 p (1–3)=0,29 p (2–3)=0,5
О/Ф2	1,92[1–5]	1,9[1–6,1]	1,8[1–3,2]	p (1–2)=0,76 p (1–3)=0,4 p (2–3)=0,46
О/Ф%	34,8[7,4–66,2]	33,3[5,1–67,6]	38,9[–28,6–68,4]	p (1–2)=0,7 p (1–3)=0,8 p (2–3)=0,69

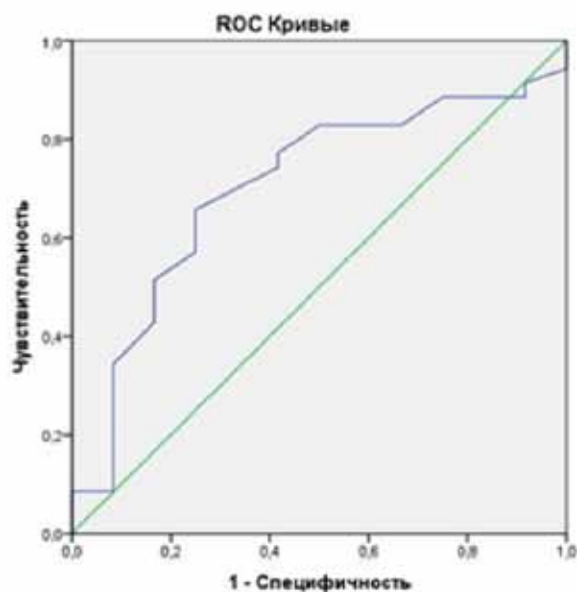
Примечание. ИР -- индекс ретенции; О/Ф1 -- индекс опухоль/фон до лечения; О/Ф2 -- индекс опухоль/фон до лечения; О/Ф% -- разница индекса опухоль/фон до и после лечения в процентах

разделены на 2 группы: с отсутствием ответа опухоли (НО) на терапию — n = 12 и с объективным ответом опухоли (ОО) — n = 25. Оказалось, что статистически значимую разницу в этих группах демонстрирует ИР, при этом, более низкий показатель отмечался у пациенток с объективным ответом на проводимое лечение. Полученные результаты представлены в табл. 2.

При сравнении рассчитываемых параметров с данными патоморфологического исследования статистически значимых отличий в группах выявлено не было (табл. 3).

Таким образом, свою значимость при динамическом наблюдении за опухолью молочной железы на этапах НАХТ показал индекс

ретенции. Этот показатель статистически значимо был ниже у больных, у которых впоследствии наблюдался ответ на проводимую терапию (частичная или полная регрессия). Для оценки пороговых значений в предсказании ответа на терапию был использован ROC-анализ (рисунок). Сравнительный анализ клинико-морфологических параметров у пациентов, включенных в предсказательную модель, показал, что группы были сопоставимы. Проведенный анализ демонстрирует, что ИР является предиктором средней силы и при значении меньше 0,175 предсказывает объективный ответ на НАХТ с чувствительностью 75% и специфичностью 60%.



ROC-анализ информативности индекса ретенции по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ в прогнозировании клинического ответа предоперационной терапии у больных раком молочной железы

Обсуждение

На сегодняшний день одним из актуальных направлений в лечении онкологических заболеваний является персонализация терапии. Применение дополнительных методов обследования с целью оценки эффективности предоперационного лечения злокачественных опухолей может способствовать своевременной корректировке плана лечения пациента и индивидуальному подходу к лечению злокачественных новообразований. Использование для этих целей методов ядерной медицины является перспективным, поскольку эти методы характеризуют метаболическую активность опухоли, как базовую, так и ее изменение в процессе лечения. Доказано, что $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ отражает метаболическое и функциональное состояние опухоли за счет изменения трансмембранного потенциала митохондрий. Связь между метаболическим статусом опухолевой клетки и накоплением $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ позволяет использовать его для оценки эффективности терапии. Поэтому интерес к применению $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ для мониторинга реакции опухоли на НАХТ в настоящий момент не уменьшается, но все же пока остается больше предметом обсуждения. При этом дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на раннем прогнозировании неэффективности лечения с использованием количественных методов. Большинство авторов настаивают на том, что данное исследование следует выполнять на ранних этапах НАХТ, поскольку результаты обследований после окончания всего курса терапии отличаются низкой чувствительностью [18, 22, 23, 24].

На современном этапе развития онкофармакологии чрезвычайно актуальной является проблема резистентности опухолевых клеток к лекарственной терапии, первичная или приобретенная лекарственная устойчивость — это основная причина неудач в лечении рака. Изучено уже немало клеточных механизмов, которые являются причинами множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Имеются клинические исследования, подтверждающие тот факт, что присутствующий в клетке плазматический мембранный транспортный гликопротеин (Pgp) выводит из нее не только цитотоксические агенты, но и $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ, являющийся липофильным катионом. Чаще всего, для оценки взаимосвязи уровня содержания транспортного белка и накопления $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ в опухоли исследователи учитывают скорость (время) вымывания индикатора (индекс ретенции). Ряд исследователей использовали данный показатель для оценки взаимосвязи уровня содержания транспортного белка Pgp и накопления $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ в опухоли, однако полученные на сегодняшний день результаты неоднозначны и статистически достоверных значений этого показателя не выделено. Тем не менее, полагается, что скорость вымывания $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ из опухолей с избыточной экспрессией Pgp происходит значительно быстрее чем из опухолей, не экспрессирующих Pgp [25]. В то же время, полученные данные неоднозначны — одни авторы говорят о наличии взаимосвязи между этими параметрами, другие не находят этому подтверждения, либо полученные результаты не являются статистически значимыми.

Заключение

Результаты исследования показали, что использование ОФЭКТ с $[^{99m}\text{Tc}]$ -МИБИ на этапах предоперационного лечения может обеспечить не только быструю оценку опухолевого ответа, но и быть ранним индикатором резистентности терапии. При этом значения показателя индекса ретенции меньше 0,175 предсказывает объективный ответ на НАХТ с чувствительностью 75% и специфичностью 60%.

Вклад авторов:

Медведева А.А. — проведение исследований, анализ и интерпретация данных;

Чернов В.И. — разработка концепции и дизайн;

Зельчан Р.В. — проведение исследований, анализ материала;

Брагина О.Д. — участие в написании текста статьи;

Рыбина А.Н. — участие в написании текста статьи;

Гарбуков Е.Ю. — набор и анализ материала;
Дорошенко А.В. — набор и анализ матери-
ала.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье кон-
фликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской под-
держки

ЛИТЕРАТУРА

- Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017, Oct;29(10): 642–652. doi: 10.1016/j.clon.2017.06.003.
- Shien T., Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer // *Jpn J Clin Oncol*. 2020, Mar;9;50(3): 225–229.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *Lancet*. 2014; 384: 164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
- von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1796–1804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595
- van la Parra R.F., Kuerer H.M. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials // *Breast Cancer Res*. 2016;18(1)6: 28. doi:10.1186/s13058-016-0684-6.
- Kuerer HM, Krishnamurthy S, Rauch GM, Yang WT, Smith BD, Valero V. Optimal Selection of Breast Cancer Patients for Elimination of Surgery Following Neoadjuvant Systemic Therapy // *Ann Surg*. 2018 Dec;268(6):e61-e62. doi: 10.1097/SLA.0000000000002573.
- Avril S, Muzic RF Jr, Plecha D, Traughber BJ, Vinayak S, Avril N. 18F-FDG PET/CT for Monitoring of Treatment Response in Breast Cancer // *J Nucl Med*. 2016, Feb;57(1): 34S-9S. doi: 10.2967/jnumed.115.157875.
- Elvas F, Boddaert J, Vangestel C, Pak K, Gray B, Kumar-Singh S, Staelens S, Stroobants S, Wyffels L. (99m)Tc-Duramycin SPECT Imaging of Early Tumor Response to Targeted Therapy: A Comparison with (18)F-FDG PET // *J Nucl Med*. 2017, Apr;58(4):665–670. doi: 10.2967/jnumed.116.182014.
- Heskamp S, Heijmen L, Gerrits D, Molkenboer-Kuening JDM, Ter Voert EGW, Heinzmann K, Honess DJ, Smith DM, Griffiths JR, Doblas S, Sinkus R, Laverman P, Oyen WJG, Heerschap A, Boerman OC. Response Monitoring with [(18)F]FLT PET and Diffusion-Weighted MRI After Cytotoxic 5-FU Treatment in an Experimental Rat Model for Colorectal Liver Metastases // *Mol Imaging Biol*. 2017, Aug; 19(4):540–549. doi: 10.1007/s11307-016-1021-2.
- Kolinger GD, Váñez García D, Kramer GM, Frings V, Smit EF, de Langen AJ, Dierckx RAJO, Hoekstra OS, Boellaard R. Repeatability of [18F]FDG PET/CT total metabolic active tumour volume and total tumour burden in NSCLC patients // *EJNMMI Res*. 2019, Feb;7;9(1):14. doi: 10.1186/s13550-019-0481-1.
- Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy // *PET Clin*. 2018, Jul;13(3):339–354. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.006.
- Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Попова Н.О., Гольдберг А.В. Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018; 63(6):41-50. [Chernov V.I., Dudnikova E.A., Goldberg V.E., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Popova N.O., Goldberg A.V. Positron emission tomography in the diagnosis and monitoring of lymphomas. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'*. 2018; 63(6): 41-50. (In Russ)] DOI: 10.12737/article_5c0b8d72a8bb98.40545646
- Schmitz AMT, Teixeira SC, Pengel KE, Loo CE, Vogel WW, Wesseling J, Rutgers EJT, Valdés Olmos RA, Sonke GS, Rodenhuis S, Vrancken Peeters MJTFD, Gilhuijs KGA. Monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy using MRI and 18F-FDG PET/CT in breast cancer subtypes // *PLoS One*. 2017, May;22;12(5):e0176782. doi: 10.1371/journal.pone.0176782
- Groheux D, Giacchetti S, Delord M, de Roquancourt A, Merlet P, Hamy AS, Espié M, Hindié E. Prognostic impact of 18F-FDG PET/CT staging and of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42:377–385. doi: 10.1007/s00259-014-2941-1.
- Чанчикова Н.Г., Карлова Е.А., Савельева А.С., Силкина О.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Медведева А.А. Роль позитронно-эмиссионной томографии в прогнозировании раннего ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020; 16(3):18-24. [Chanchikova N.G., Karlova E.A., Savelyeva A.S., Silkina O.A., Chernov V.I., Zeltchan R.V., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Medvedeva A.A. Positron emission tomography for detection of distant metastases in patients with breast cancer. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2020;16(3):18-24. (In Russ)] DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-3-18-24
- Humbert O, Lasserre M, Bertaut A, Fumoleau P, Coutant C, Brunotte F, Cochet A. Breast Cancer Blood Flow and Metabolism on Dual-Acquisition (18)F-FDG PET: Correlation with Tumor Phenotype and Neoadjuvant Chemotherapy Response // *J Nucl Med*. 2018, Jul; 59(7):1035–1041. doi: 10.2967/jnumed.117.203075.
- Boughdad S, Champion L, Becette V, Cherel P, Fourme E, Lemonnier J, Lerebours F, Alberini JL. Early metabolic response of breast cancer to neoadjuvant endocrine therapy: comparison to morphological and pathological response // *Cancer Imaging*. 2020 Jan 28;20(1):11. doi: 10.1186/s40644-020-0287-4.

18. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Черная А.В., Туркевич Е.А., Брянцева Ж.В., Крживицкий П.И., Труфанова Е.С., Петрова А.С. Клиническое значение результатов маммосцинтиграфии у больных раком молочной железы, получающих неoadъювантную полихимиотерапию // Вопросы онкологии. 2016; 62(4): 479–484. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V., Semiglazova T. Yu., Chernaya A.V., Turkevich E.A., Bryantseva Zh. V., Krzhivitsky P.I., Trufanova E.S., Petrova A.S. Clinical significance of mammoscintigraphy results in breast cancer patients receiving neoadjuvant polychemotherapy. Voprosy onkologii. 2016; 62(4): 479–484 (In Russ)]
19. Collarino A, de Koster EJ, Valdés Olmos RA, de Geus-Oei LF, Pereira Arias-Bouda LM. Is Technetium-99m Sestamibi Imaging Able to Predict Pathologic Nonresponse to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer? A Meta-analysis Evaluating Current Use and Shortcomings // Clin Breast Cancer. 2018, Feb;18(1): 9–18. doi: 10.1016/j.clbc.2017.06.008.
20. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc-МИБИ в диагностике рака молочной железы // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). [Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., Sinilkin I.G., Zeltchan R.V. ^{99m}Tc-MIBI mammoscintigraphy in breast cancer diagnosis. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2010;25(4-1): 92-95 (In Russ)]
21. Guo C, Zhang C, Liu J, Tong L, Huang G. Is Tc-99m sestamibi scintimammography useful in the prediction of neoadjuvant chemotherapy responses in breast cancer? A systematic review and meta-analysis // Nucl Med Commun. 2016, Jul;37(7): 675-88. doi: 10.1097/MNM.0000000000000502.
22. Mubashar M, Harrington KJ, Chaudhary KS, Lalani el-N, Stamp GW, Peters AM. Differential effects of toremifene on doxorubicin, vinblastine and Tc-99m-sestamibi in P-glycoprotein-expressing breast and head and neck cancer cell lines // Acta Oncol. 2004;43:443-52. doi: 10.1080/02841860410031048.
23. Lee HS, Ko BS, Ahn SH, Son BH, Lee JW, Kim HJ, Yu JH, Kim SB, Jung KH, Ahn JH, Cha JH, Kim HH, Lee HJ, Song IH, Gong G, Park SH, Lee JJ, Moon DH. Diagnostic performance of breast-specific gamma imaging in the assessment of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients // Breast Cancer Res Treat. 2014;145:91–100. doi: 10.1007/s10549-014-2920-z.
24. Novikov SN, Kanaev SV, Petr KV, Tatyana SY, Elena TA, Ludmila JA, Nikolay ID, Zhanna BV, Pavel KI. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography for monitoring and early prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy // Nucl Med Commun. 2015;36:795–801. doi: 10.1097/MNM.0000000000000331.
25. Novikov SN, Chernaya AV, Krzhivitsky PI, Kanaev SV, Krivorotko PV, Artemyeva AS, Popova NS. (99m)Tc-MIBI scintimammography and digital mammography in the diagnosis of multicentric breast cancer // Hell J Nucl Med. 2019, Sep-Dec;22(3): 172–178. doi: 10.1967/s002449911052.

Поступила в редакцию 20.04.2022 г.

*A.A. Medvedeva, V.I. Chernov, R.V. Zelchan,
O.D. Bragina, A.N. Rybina, E.Yu. Garbukov,
A.V. Doroshenko*

Using the results of single-photon emission computed tomography with [^{99m}Tc]-MIBI at the stages of preoperative therapy in patients with breast cancer

Cancer Research Institute is a subdivision of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences», the Russian Federation

Aim. Study of the possibilities of using quantitative parameters of single-photon emission computed tomography (SPECT) with [^{99m}Tc]-MIBI as predictors of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with breast cancer (BC).

Materials and methods. The study included 47 patients with BC T₁₋₄N₀₋₃M₀ stages. SPECT was performed before and after the 2nd course of NAC, a scintigraphic study was performed 20 minutes and 2 hours after the administration of [^{99m}Tc]-MIBI with the calculation of the tumor/background accumulation coefficient (TB) and the retention index (IR).

Results. When comparing quantitative parameters between groups of patients with stabilization, partial regression of the tumor and complete regression, no statistically significant relationships were noted. Subsequently, the patients were divided into groups with no tumor response to therapy and with an objective tumor response (partial and complete tumor regression). IR demonstrated a statistically significant difference in these groups - a lower indicator was observed in patients with an objective response to the treatment. ROC-analysis was used to assess the threshold values in predicting response to therapy, which demonstrates that IR is a predictor of moderate strength and, at a value less than 0.175, predicts an objective response to NAC with a sensitivity of 75% and a specificity of 60%.

Conclusion. The use of SPECT with [^{99m}Tc]-MIBI at the stages of preoperative treatment can provide not only a quick assessment of the response, but also be an early indicator of therapy resistance. Retention index values less than 0.175 predict an objective response to NAC with a sensitivity of 75% and a specificity of 60%.

Key words: single photon emission computed tomography, neoadjuvant chemotherapy, breast cancer, [^{99m}Tc]-MIBI, retention index

Сведения об авторах

Медведева Анна Александровна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., д. 5, medvedeva@tnimc.ru

Чернов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., д. 5, chernov@tnimc.ru

Зельчан Роман Владимирович, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., д. 5, r.zelchan@yandex.ru

Брагина Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., д. 5, bragina_od@mail.ru

Рыбина Анастасия Николаевна, канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, г. Томск, Кооперативный пер., д. 5, pankovaan@mail.ru

Гарбуков Евгений Юрьевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, Томск, Кооперативный пер., д. 5, jrmaximum9@gmail.com

Дорошенко Артем Васильевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, 634009, Россия, Томск, Кооперативный пер., д. 5, doroshenko_artem@icloud.com

Medvedeva Anna, Dr. Sc. Med., MD, Senior Researcher of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, medvedeva@tnimc.ru

Chernov Vladimir, Dr. Sc. Med., MD, Prof., Head of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, chernov@tnimc.ru

Zelchan Roman, Dr. Sc. Med., MD, Senior Researcher of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, r.zelchan@yandex.ru

Bragina Olga, Dr. Sc. Med., MD, Senior Researcher of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, bragina_od@mail.ru

Rybina Anastasiy, PhD Med., MD, radiologist of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, pankovaan@mail.ru

Garbukov Evgenii, PhD Med., MD, Senior Researcher of the Department of general oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, jrmaximum9@gmail.com

Doroshenko Artem, PhD Med., MD, Senior Researcher of the Department of general oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, doroshenko_artem@icloud.com

П.Д. Демешко, О.А. Каленик, К.В. Поддубный, О.А. Гиземова

Прогностическое значение метаболического объема опухоли по данным 18-ФДГ-ПЭТ/КТ у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучение прогностической роли количественных показателей оценки метаболической активности процесса у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

Материал и методы. Материалом для исследования послужили данные 47 пациентов, проходивших обследование и лечение в период 2017–2018 гг. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова по поводу ДВКЛ. Позитронно-эмиссионную томографию с 2-дезоксифтор-глюкозой, совмещенную с компьютерной томографией (18-ФДГ-ПЭТ/КТ) всем пациентам выполняли до начала лечения по стандартной методике. Общий метаболический объем (ОМО) опухоли получали путем суммирования всех метаболически активных объемов (порог отсечения $41\% \text{ SUV}_{\max}$, $\text{ОМО}_{41\% \text{ SUV}_{\max}}$), фиксировали метаболические объемы наибольшего очага ($\text{МОНО}_{41\% \text{ SUV}_{\max}}$). Конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП). Для изучения прогностических свойств количественных показателей 18-ФДГ-ПЭТ/КТ применен метод построения ROC-кривых с определением площадей под ними (AUC), оценка потенциального влияния различных факторов на ВБП выполнена с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. AUC для $\text{ОМО}_{41\% \text{ SUV}_{\max}}$ 0,673 ($p_{\text{auc}}=0,04$), оптимальная точка разделения соответствовала $\text{ОМО}_{41\% \text{ SUV}_{\max}} > 600 \text{ см}^3$, AUC для $\text{МОНО}_{41\% \text{ SUV}_{\max}}$ 0,656 см^3 (оптимальная точка разделения $> 275 \text{ см}^3$). По данным многофакторного анализа независимое прогностическое значение имела только группа прогноза на основе международного прогностического индекса (МПИ), $\text{МОНО}_{41\% \text{ SUV}_{\max}}$ продемонстрировал пограничное значение статистической значимости ($p=0,057$). У пациентов с МПИ 0-2 получена существенная разница в показателе ВБП в зависимости от объема опухолевой нагрузки: 3-летняя ВБП при $\text{МОНО}_{41\% \text{ SUV}_{\max}}$ менее 275 см^3 составила $89,5 \pm 7,0\%$ (медиана выживаемости не достиг-

нута), при $\text{МОНО}_{41\% \text{ SUV}_{\max}}$ более 275 см^3 3-летняя ВБП была равна $53,8 \pm 13,8\%$ (медиана — 17,7 мес) ($p=0,01$).

Заключение. $\text{МОНО}_{41\% \text{ SUV}_{\max}}$ как суррогатный показатель ОМО (наряду с МПИ) позволяет стратифицировать пациентов с ДВКЛ на группы риска прогрессирования после иммунохимиотерапии.

Ключевые слова: 18-ФДГ-ПЭТ/КТ, диффузная В-крупноклеточная лимфома, метаболический объем опухоли, метаболические объемы наибольшего очага

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным гистологическим типом агрессивных лимфом. Стандартом лечения этой нозологической формы опухоли на протяжении последних двух десятилетий во всех странах мира является химиотерапия в режиме R-CHOP (ритуксимаб+винкристин+доксорубин+циклофосфамид+преднизолон) или при наличии противопоказаний к ритуксимабу — в режиме CHOP, однако частота рецидивов остается высокой (до 30%) и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [1–4].

Оценка риска рецидива при первоначальном стадировании в настоящее время основана на прогностических шкалах, таких как Международный прогностический индекс (МПИ), который в эпоху ритуксимаба регулярно пересматривается [5–8]. Были описаны и другие прогностические факторы, такие как профили GCB (germinal center B-cell) и ABC (activated B-cell) [9], наличие экспрессии или реаранжировки генов *MYC*, *BCL2* или *BCL6* [10], но их значение для определения тактики лечения остается дискуссионным. Стандартным подходом к определению опухолевой нагрузки долгое время использовалось измерение максимального поперечного диаметра (МПД) самого большого очага поражения, выявляемого при компьютерной томографии (КТ), при этом его размер более 10 см (так называемое массивное пораже-

ние, «bulky disease») при ДВКЛ считался одним из основных неблагоприятных прогностических факторов [11–13].

Позитронно-эмиссионная томография с 2-дезоксидезокси-[18F]-фтор-глюкозой, совмещенная с компьютерной томографией (18-ФДГ-ПЭТ/КТ) в настоящее время нашла широкое применение на различных этапах стадирования и лечения злокачественных лимфом. Ее использование для первоначальной оценки степени распространенности опухолевого процесса, в процессе лечения и определения уровня метаболического ответа после окончания терапии на основе стандартизированных критериев интерпретации (шкала Deauville) рекомендовано Международной конференцией по злокачественным лимфомам 2014 г. [12, 14, 15].

В настоящее время продолжается изучение прогностической роли количественных показателей, таких как максимальный уровень стандартного значения поглощения (SUV_{max}), метаболического объема наибольшего очага поражения (МОНО) и общего гликолитического объема опухоли (total lesion glycolysis — ОГОО), но общий метаболический объем опухоли (ОМО) по-прежнему является наиболее подходящим параметром для оценки общей опухолевой нагрузки. Его прогностическое значение при ДВКЛ было подтверждено в ряде публикаций независимо от использованного метода измерения показателя и порога сегментации [16, 17]. В частности, в ретроспективных исследованиях было показано, что ОМО является независимым фактором наряду с МПИ и анатомическим объемом поражения [18, 19]. Вместе с тем, в настоящее время не существует стандартизированных методов измерения указанных показателей. Определение ОМО, ОГОО, МОНО возможно как с использованием порога отсечения в виде процента от SUV_{max} , так и основании порогового значения самого SUV_{max} .

Целью настоящего исследования являлось изучение прогностической роли количественных показателей оценки метаболической активности процесса у пациентов с впервые выявленной ДВКЛ.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные 47 пациентов, проходивших обследование и лечение в период 2017–2018 гг. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александра по поводу ДВКЛ. Критериями включения в исследование являлись: возраст ≥ 18 лет; гистологически подтвержденная, ранее не леченная ДВКЛ; показатель общего состояния пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) от 0 до 3 баллов; ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 мес. В исследование не включались пациенты с лимфомой центральной нервной системы (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатели	Значение
Число пациентов	47
Пол (мужской/женский)	22/25
Возраст:	
медиана (разброс значений), годы	55 (21–77)
≥ 60 лет, абс., (%)	17 (36,2)
Стадия заболевания, абс., (%):	
I–II	14 (29,8)
III–IV	33 (70,2)
Физический статус (ECOG):	
≥ 2 , абс., (%)	2 (4,3)
< 2 , абс., (%)	45 (95,7)
МПИ абс., (%):	
0–2	32 (68,1)
3–5	15 (31,9)
Наличие массивного поражения, абс., (%)	32 (68,1)
Наличие экстранодального поражения, абс., (%)	34 (72,3)

Все пациенты получали курсы стандартной химиотерапии в режиме R-CHOP с дополнительным применением интерлейкина-2 (ИЛ-2) согласно разработанному ранее методу лечения [20]. В 1-й день каждого цикла пациенты получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м², во 2-й день — циклофосфамид 750 мг/м², доксорубицин 50 мг/м² и винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг). Преднизолон в дозе 60 мг/м² (но не более 100 мг) с приемом per os назначался в 1–5-й дни с постепенной отменой в течение 3 последующих дней. Дополнительно к режиму R-CHOP пациенты получали подкожно ИЛ-2 («Ронколейкин», Биотех, Россия) по 1 000 000 МЕ один раз в сутки с 1-го по 5-й день. Курсы лечения повторялись каждые 3 нед. В зависимости от распространенности опухолевого процесса пациенты получили от 4 до 8 курсов иммунохимиотерапии.

Методика проведения и интерпретации результатов 18-ФДГ-ПЭТ/КТ. 18-ФДГ-ПЭТ/КТ всем пациентам выполняли до начала лечения по стандартной методике. ПЭТ/КТ исследования выполнялись с использованием гибридных сканеров Discovery IQ и Discovery 710 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, США). Подготовку пациента проводили в соответствии с принятой в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александра методикой: ограничение приема пищи на протяжении не менее 6 часов, физической активности — на протяжении суток до исследования; уровень гликемии перед исследованием не должен превышать 8 ммоль/л. Активность вводимого радиофармпрепарата определялась из расчета 3–4 МБк/кг массы тела пациента. Экспозиция после введения РФП составляла 60 мин.

ПЭТ/КТ исследование представляло собой низкодозовое бесконтрастное КТ-сканирование с последующим ПЭТ-сканированием в статическом режиме сбора данных на 7–9 последовательных уровнях, количество которых зависело от роста пациента. Продолжительность эмиссионного сканирования одного уровня составляла 2 мин. Зона сканирования — от орбитомеатальной линии до средней трети бедер. Коррекция аттенуации ПЭТ-сканов осуществлялась по данным нативной КТ. Реконструкции ПЭТ изображений выполнялись автоматически с использованием OSEM-алгоритма.

Первоначальная интерпретация изображений осуществлялась на рабочей станции Advanced Workstation (GE ADW 4.6). Изображения оценивались по визуальным и

полуколичественным критериям. Анатомическое картирование обеспечивалось при автоматическом совмещении ПЭТ и КТ сканов (fusion-изображения). Визуальная оценка очагов, подозрительных в отношении злокачественного поражения, проводилась в сравнении с фоновым накоплением РФП в неизмененных окружающих тканях, а также в сравнении с симметричными областями. Для полуколичественного анализа применялся показатель SUV (стандартизованный уровень накопления), фиксировали значение SUV_{max} в наиболее метаболически активном очаге поражения, а также максимальный поперечный диаметр наибольшего очага (наличие массивного поражения констатировали при МПД >10 см).

Проведение количественной оценки осуществляли с помощью находящегося в свободном доступе программного пакета LIFEX (www.lifexsoft.org). После автоматического оконтуривания всех очагов поражения проводили ручную корректировку объемов интереса для исключения зон физиологического гиперметаболизма (мозг, сердце, печень, почки и мочевой пузырь). ОМО получали путем суммации всех метаболически активных объемов, при этом использовали порог отсечения 41% SUV_{max} (ОМО_{41% SUV_{max}}). Кроме этого, отдельно фиксировали метаболические объемы наибольшего очага (МОНО_{41% SUV_{max}}). ОГОО определяли как сумму произведений метаболических объемов и их средних SUV (ОГОО_{41% SUV_{max}}), отдельно рассчитывали гликолитические объемы наибольшего очага (ГОНО_{41% SUV_{max}}).

Статистический анализ. Проверка на нормальность распределения количественных признаков осуществлена по критериям Шапиро-Уилка (W. Shapiro-Wilk). Конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая рассчитывалась как время от первого дня начала лечения до развития рецидива или прогрессирования заболевания. Для оценки выживаемости использовался метод Каплан—Мейера, сравнение ВБП в подгруппах проводили с помощью log-rank теста с целью изучения прогностических свойств количественных показателей 18-ФДГ-ПЭТ/КТ применен метод построения ROC-кривых с определением площадей под ними (AUC), их статистической значимости (p), 95% ДИ и оптимальных точек разделения значений показателей (при $p_{auc} < 0,05$). В качестве бинарного признака использован факт наличия/отсутствия рецидива заболевания за весь период наблюдения.

Для оценки потенциального влияния различных факторов на ВБП выполнен моновариантный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. В мультивариантную модель были включены показатели с наиболее значимым влиянием на выживаемость в монофакторном анализе ($p < 0,1$). Для изученных факторов вычислены относительный риск (ОР), его 95% ДИ и статистическая значимость (p_{cox}).

Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica V. 10. и SPSS v.17. Исследование было разрешено Этическим комитетом (протокол № 15 от 10.11.2021 г.). Было получено информированное согласие пациентов на исследование.

Результаты исследования

За период наблюдения, медиана которого составила 26,6 мес, прогрессирование заболевания зарегистрировано у 18 пациентов, медиана ВБП достигнута не была, показатель 3-летней ВБП в общей когорте составил $69,6 \pm 6,8\%$.

При анализе результатов 18-ФДГ-ПЭТ/КТ медиана значения SUV_{max} составила 22,6 г/см³ (Q1-3: 14,9–29,8). Данные об анализируемых показателях представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты количественной оценки показателей

Показатель	Значение
	Медиана (Q1-3)
SUV_{max} , г/см ³	22,6 (14,9–29,8)
Общий метаболический объем _{41%SUV_{max}} , см ³	279,0 (64,0–691,0)
Метаболический объем наибольшего очага _{41%SUV_{max}} , см ³	252,0 (38,0–506,6)
Общий гликолитический объем опухоли _{41%SUV_{max}} , см ³	2168,9 (654,1–6591,5)
Гликолитический объем наибольшего очага _{41%SUV_{max}} , см ³	1840,0 (359,0–6413,0)

Результаты ROC-анализа количественных 18-ФДГ-ПЭТ/КТ показателей представлены в табл. 3.

Как следует из представленных данных, наибольшая площадь под операционной кривой принадлежала ОМО_{41% SUV_{max}} и составила 0,673 ($p_{auc} = 0,04$), оптимальная точка разделения соответствовала ОМО_{41% SUV_{max}} >600 см³.

Для МОНО_{41% SUV_{max}} AUC также продемонстрировала практически сходные результаты и составила 0,656 см³. Учитывая данный факт, был проведен корреляционный анализ, в результате которого установлена тесная ассоциация между признаками ОМО_{41% SUV_{max}} и МОНО_{41% SUV_{max}} — коэффициент корреляции Спирмана $r = 0,937$, $p < 0,001$.

По данным монофакторного анализа между переменными статистически значимое влияние на риск развития прогрессирования после терапии оказывали значение МПИ и МОНО (табл. 4).

Графики кривых ВБП, полученных по методу Каплан—Мейера в зависимости от двух факторов, представлены на рис. 1 и 2.

Таблица 3. Результаты ROC-анализа

Показатель	AUC	95% ДИ	p_{auc}	Оптимальная точка разделения значений показателя
SUV_{max} , г/см ³	0,515	0,365–0,663	0,8	–
Общий метаболический объем _{41%SUV_{max}} , см ³	0,673	0,521–0,803	0,04	>600
Метаболический объем наибольшего очага _{41%SUV_{max}} , см ³	0,656	0,503–0,788	0,04	>275
Общий гликолитический объем опухоли _{41%SUV_{max}} , см ³	0,626	0,473–0,763	0,1	–
Гликолитический объем наибольшего очага _{41%SUV_{max}} , см ³	0,607	0,454–0,746	0,2	–

Таблица 4. Однофакторный анализ между переменными в предсказании выживаемости без прогрессирования

Переменные	ОР	95% ДИ	p
Возраст (моложе 60 лет против 60 и старше)	0,9	0,335–2,614	0,9
Пол	0,8	0,334–2,4	0,8
Стадия заболевания (II против III–IV)	1,9	0,545–6,719	0,3
Международный прогностический индекс: (0-2 против 3-5)	2,9	1,082–7,731	0,03
Наличие массивного поражения	1,4	0,467–4,500	0,2
Общий метаболический объем $^{41}\text{SUV}_{\text{max}}$ (менее 600 см^3 против 600 см^3 и более)	2,280	0,847–5,951	0,09
Метаболический объем наибольшего очага $^{41}\text{SUV}_{\text{max}}$ (менее 275 см^3 против 275 см^3 и более)	2,8	1,061–7,815	0,04

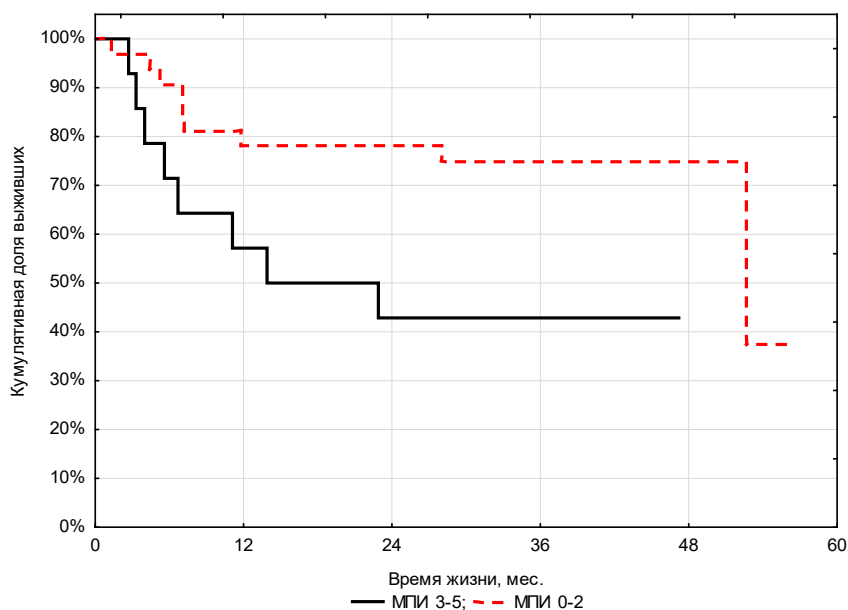


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в общей когорте пациентов в зависимости от Международного прогностического индекса (МПИ)

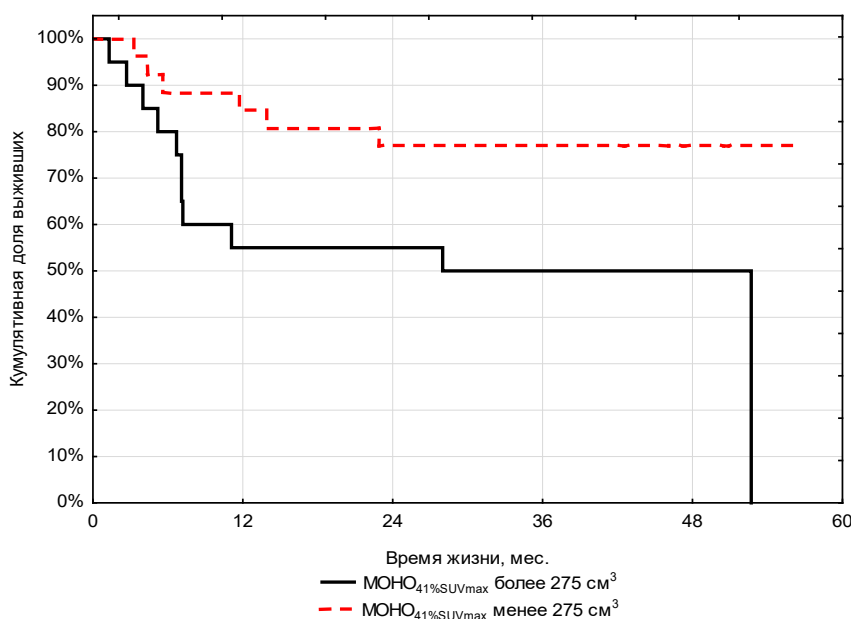


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в общей когорте пациентов в зависимости от метаболического объема наибольшего очага (MOHO) $^{41}\text{SUV}_{\text{max}}$

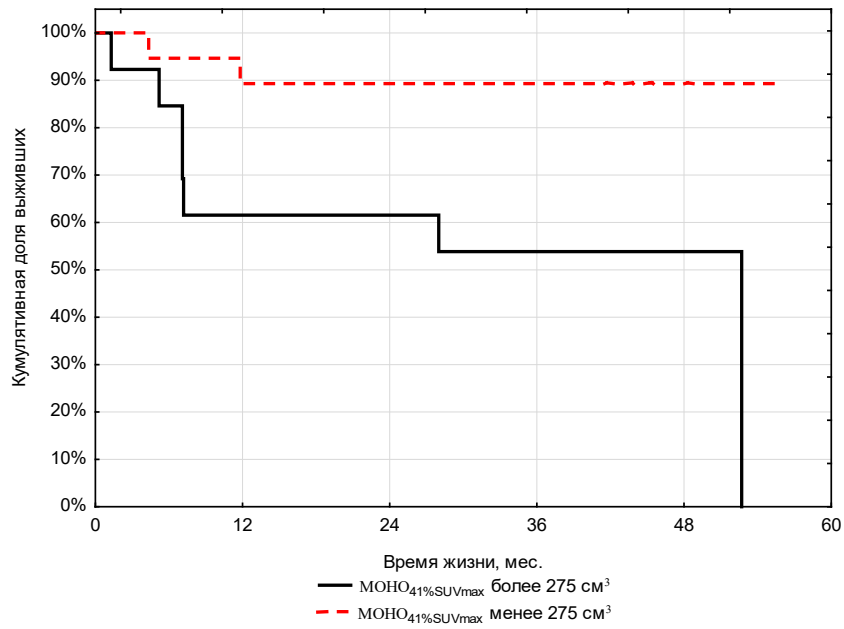


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от метаболического объема наибольшего очага (МОНО)_{41%SU_Vmax} у пациентов с МПИ 0-2

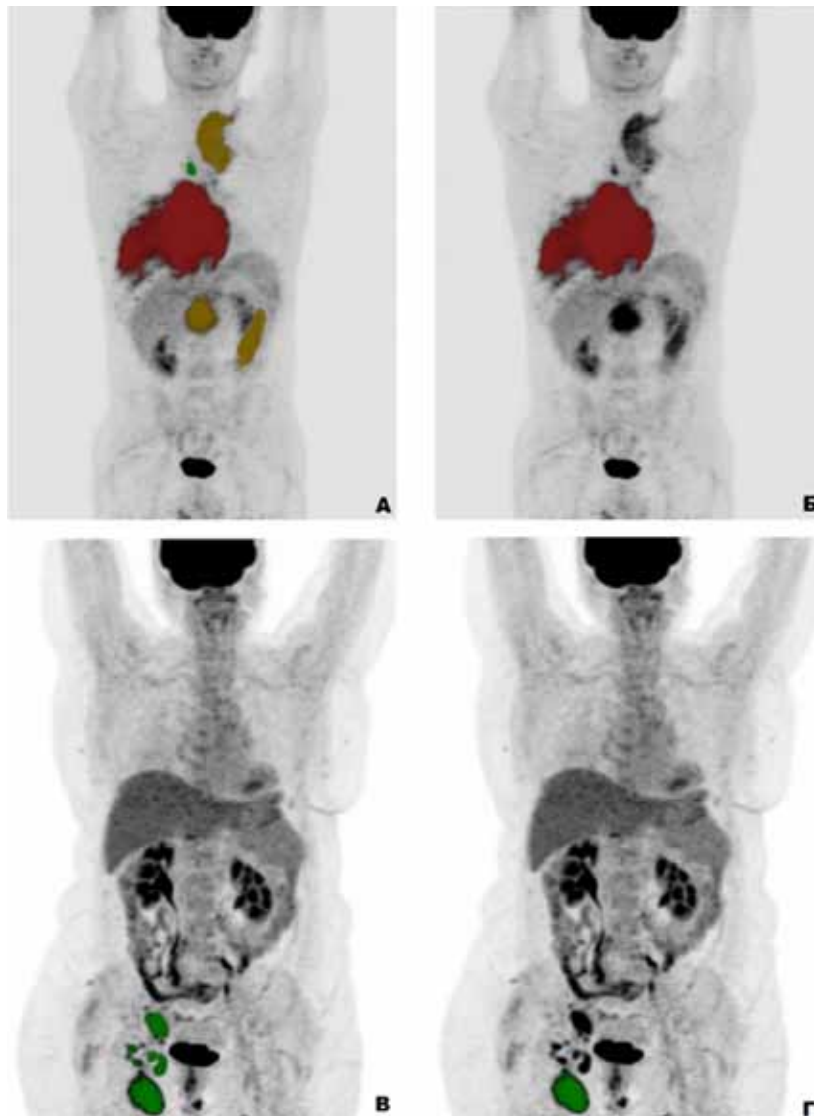


Рис. 4. Клинические примеры вариантов метаболических объемов. А, Б — ОМО=1090 см³ и МОНО=910 см³; В, Г — ОМО=64 см³ и МОНО=40 см³

В случае наличия МПИ 0-2 медиана выживаемости составила 17,7 мес, 3-летняя ВБП составила 75,0±7,7%. Напротив, у пациентов с МПИ 3-5 аналогичные отдаленные показатели оказались значительно ниже: медиана выживаемости составила 11,0 мес, 3-летняя ВБП — 42,9±13,2% (p=0,02).

При относительно низкой опухолевой нагрузке (МОНО_{41%SUVmax} менее 275 см³) медиана выживаемости не достигнута, 3-летняя ВБП статистически значимо превосходила таковую для подгруппы пациентов с МОНО_{41%SUVmax} более 275 см³ и составила соответственно 76,9±8,3% и 50,0±11,2% (p=0,03).

По данным многофакторного анализа независимое прогностическое значение имела только группа прогноза на основе МПИ (табл. 5).

Таблица 5. Многофакторный анализ между переменными в предсказании выживаемости без прогрессирования (метод принудительного включения предикторов)

Переменные	ОР	95% ДИ	p
Международный прогностический индекс: (0–2 против 3–5)	2,7	0,982–7,00	0,044
Метаболический объем наибольшего очага _{41%SUVmax} : (менее 275 см ³ против) 275 см ³ и более	2,6	0,973–7,222	0,057
Общий метаболический объем _{41%SUVmax} : (менее 600 см ³ против 600 см ³ и более)	2,576	0,298–22,23	0,4

Принимая во внимание, что объем опухолевой нагрузки оцененный по показателю МОНО_{41%SUVmax} в мультивариантном анализе продемонстрировал пограничное значение статистической значимости (p=0,057), отдельно проведен подгрупповой анализ выживаемости в зависимости от МПИ и МОНО_{41%SUVmax}. Было выявлено, что у пациентов с неблагоприятным прогнозом (МПИ 3-5) ВБП статистически значимо не различалась: 3-летняя ВБП пациентов с МОНО_{41%SUVmax} менее 275 см³ и 275 см³ и более составила соответственно 42,9±18,7% и 41,2±18,8% (p=0,8).

Напротив, у пациентов с МПИ 0-2 получена существенная разница в показателе ВБП в зависимости от объема опухолевой нагрузки: 3-летняя ВБП пациентов данной подгруппы с МОНО_{41%SUVmax} менее 275 см³ составила 89,5±7,0% (медиана выживаемости не достигнута), в то время как при МОНО_{41%SUVmax} более 275 см³ 3-летняя ВБП была равна 53,8±13,8% (медиана — 17,7 мес) (p=0,01) (рис. 3).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали предиктивную роль метабо-

лического объема опухоли, определяемого по 18-ФДГ-ПЭТ/КТ у пациентов с ДВКЛ до начала терапии. Несмотря на то, что по данным многофакторного анализа риск развития прогрессирования процесса был статистически значимо ассоциирован только с группой прогноза, определяемой по МПИ, при подгрупповом анализе у пациентов с благоприятным прогнозом (МПИ 0-2) результаты лечения значительно различались в зависимости от метаболического объема опухоли.

Суррогатные маркеры опухолевой нагрузки перед началом терапии обычно используются для разделения пациентов на различные прогностические группы. К ним относятся: стадия заболевания по Анн-Арбор, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови (оба фактора учитываются при определении МПИ) и объем опухоли. Вместе с тем, стадия Анн-Арбор — это оценка степени распространенности заболевания, но не его объема. Например, большая масса опухоли (>1000 см³), вовлекающая одну лимфатическую зону, будет определяться как болезнь I стадии. Уровни ЛДГ отражают скорость роста опухоли. В то же время большие некротические опухоли, как правило, демонстрируют повышенный уровень ЛДГ, но доля жизнеспособных клеток в них может быть низкой. Стандартное определение массивности поражения («bulky disease») предполагает одномерное измерение наибольшей массы при обычной рентгенографии (соотношение диаметра средостения и грудной клетки >0,33) или КТ (более 10 см в наибольшем диаметре). Следовательно, данный подход может недооценивать общую опухолевую нагрузку у пациентов с диффузным заболеванием. Из-за этих ограничений трехмерное измерение опухолевой нагрузки показывает лучшую прогностическую ценность [21].

Измеряемый по 18-ФДГ-ПЭТ/КТ метаболический объем является показателем объема жизнеспособной опухолевой ткани и точнее отражает опухолевую нагрузку, чем анатомическая визуализация. Он успешно применялся при солидных опухолях, например, при раке легких, головы и шеи [22, 23], но также и при ДВКЛ [24, 25]. В частности, М.К. Song и соавт. оценили данные 169 пациентов с ДВКЛ II/III стадии без экстранодального поражения [24]. Оптимальное значение отсечения ОМО для прогнозирования выживаемости составляло 220 см³, что намного ниже, чем значение отсечения в 600 см³, определенное в нашем исследовании. Этот факт может быть объяснен различиями между популяциями: в исследовании М.К. Song и соавт. большинство пациентов имели II стадию заболевания (59%), в то время как в настоящей когорте была более высокая доля пациентов с III–IV стадией забо-

левания (70%). Сопоставимые результаты продемонстрированы в работе G. Delaby и соавт. [26], включавшем 55% пациентов с III–IV стадией ДВКЛ. В указанном исследовании медиана ОМО составила 128 см³, а оптимальная точка разделения — 147 см³. В то же время результаты, аналогичные нашим, были показаны в исследовании M. Sasanelli и соавт. [27], включавшем 114 пациентов с ДВКЛ, 82% из которых имели III–IV стадию. Согласно полученным авторами данным, медиана ОМО составила 315 см³ (в настоящем исследовании — 279 см³), а оптимальная точка разделения — 550 см³.

В настоящем исследовании не было получено прогностического значения общего гликолитического объема опухоли относительно ВВП в отличие от результатов S.A. Esfahani и соавт. [25], которые обнаружили, что ОГОО до начала терапии был единственным предиктором ВВП с оптимальным значением отсечения 705 см³. Данный факт можно объяснить недостатками в методике расчета ОГОО, предполагающей применение средних значений SUV, на вычисление которого могут оказывать влияние многие физиологические и технические факторы [28]. В отличие от него, ОМО не зависит от этих факторов, так как рассчитывается на основании процента максимального поглощения, независимо от единицы измерения.

Поскольку на сегодняшний день не существует программного обеспечения, позволяющего полностью автоматизировать процесс оконтуривания целевых очагов, основным недостатком методики определения ОМО является ее трудозатратность, особенно у пациентов с распространенным заболеванием. В то же время, независимо от общей опухолевой нагрузки, наличие массивного поражения, определяемого анатомическим диаметром наибольшего поражения, всегда считалось плохим прогностическим фактором [12]. Учитывая данный факт и основываясь на результатах исследования M. Sasanelli и соавт. [27], дополнительно была оценена прогностическая ценность метаболического объема самого крупного очага поражения. Указанный показатель проще и быстрее вычисляется, чем ОМО, и поэтому он может быть использован в рутинной практике в качестве суррогатного маркера ОМО.

Согласно полученным нами данным МОНО сильно коррелировал с ОМО (коэффициент корреляции Спирмана $r=0,937$, $p<0,001$) (рис. 4).

Несмотря на то, что МОНО не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с риском прогрессирования по данным многофакторного анализа Кокса ($p=0,057$), нами была выявлена существенная разница в ВВП у пациентов из группы благоприятного прогноза (МПИ

0-2) при использовании точки разделения показателя равной 275 см³ (3-летняя ВВП при уровнях МОНО менее и более 275 см³ составила соответственно 89,5% и 53,8%), что может найти применение при определении лечебной тактики, в частности для интенсификации химиотерапии.

Заключение

В заключение следует отметить, что полученные нами данные свидетельствуют о перспективности использования измеренного с помощью 18-ФДГ-ПЭТ/КТ общего метаболического объема опухоли (а также метаболического объема наибольшего очага как суррогатного показателя) у пациентов с ДВКЛ в качестве одного из прогностических факторов с целью оптимизации подходов к выбору режима химиотерапии, что, однако, требует валидации в проспективном исследовании.

Вклад авторов:

Демешко П.Д. — анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Каленик О.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Поддубный К.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Гизмова О.А. — написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma // *N Engl J Med*. 2002;346(4):235–242. doi:10.1056/NEJMoa011795
2. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. Update on diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management // *Am J Hematol*. 2021;96(5):617–629. doi:10.1002/ajh.26151
3. Crump M. Management of relapsed diffuse large B-cell lymphoma // *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(6):1195–1213. doi:10.1016/j.hoc.2016.07.004
4. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia // *JCO*. 2005;23(22):5027–5033. doi:10.1200/JCO.2005.09.137
5. Bari A, Marcheselli L, Sacchi S et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story // *Ann Oncol*. 2010;21(7):1486–1491. doi:10.1093/annonc/mdp531

6. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI // *Blood*. 2020;135(23):2041–2048. doi:10.1182/blood.2019002729
7. Song JL, Wei XL, Zhang YK et al. The prognostic value of the international prognostic index, the national comprehensive cancer network IPI and the age-adjusted IPI in diffuse large B cell lymphoma // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018;39(9):739–744. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.09.007
8. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment // *Am J Hematol*. 2019;94(5):604–616. doi:10.1002/ajh.25460
9. Boltežar L, Prevodnik VK, Perme MP et al. Comparison of the algorithms classifying the ABC and GCB subtypes in diffuse large B-cell lymphoma // *Oncol Lett*. 2018;15(5):6903–6912. doi:10.3892/ol.2018.8243
10. Cho YA, Hyeon J, Lee H et al. MYC single-hit large B-cell lymphoma: clinicopathologic difference from MYC-negative large B-cell lymphoma and MYC double-hit/triple-hit lymphoma // *Hum Pathol*. 2021;113:9–19. doi:10.1016/j.humpath.2021.03.006
11. Milgrom SA, Dabaja BS, Mikhaeel NG. Advanced-stage Hodgkin lymphoma: have effective therapy and modern imaging changed the significance of bulky disease? // *Leuk Lymphoma*. 2021;62(7):1554–1562. doi:10.1080/10428194.2021.1881515
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification // *JCO*. 2014;32(27):3059–3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
13. Tokola S, Kuitunen H, Turpeenniemi-Hujanen T, Kuitinen O. Significance of bulky mass and residual tumor-treated with or without consolidative radiotherapy to the risk of relapse in DLBCL patients // *Cancer Med*. 2020;9(6):1966–1977. doi:10.1002/cam4.2798
14. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group // *JCO*. 2014;32(27):3048–3058. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229
15. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy // *Blood*. 2016;128(21):2489–2496. doi:10.1182/blood-2016-05-718528
16. Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic tumor volume metrics in lymphoma // *Semin Nucl Med*. 2018;48(1):50–66. doi:10.1053/j.semnuclmed.2017.09.005
17. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: a meta-analysis // *PLoS One*. 2019;14:e0210224. doi:10.1371/journal.pone.0210224
18. Shagera QA, Cheon GJ, Koh Y et al. Prognostic value of metabolic tumour volume on baseline 18F-FDG PET/CT in addition to NCCN-IPI in patients with diffuse large B-cell lymphoma: further stratification of the group with a high-risk NCCN-IPI // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(7):1417–1427. doi:10.1007/s00259-019-04309-4
19. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL // *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2016;43(7):1209–1219. doi:10.1007/s00259-016-3315-7
20. Каленик О.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Возможности интерлейкина-2 в терапии В-клеточных неходжкинских лимфом // *Инновационные технологии в медицине*. 2016;4(1–2):29–39 [Kalenik VA, Zhavrid EA, Sachivko NV. Possibilities of interleukin-2 in the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas // *Innovative technologies in medicine*. 2016;4(1–2):29–39 (In Russ.)].
21. Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic tumor volume metrics in lymphoma // *Semin Nucl Med*. 2018;48(1):50–66. doi:10.1053/j.semnuclmed.2017.09.005
22. Li C, Tian Y, Shen Y et al. Utility of volumetric metabolic parameters on preoperative FDG PET/CT for predicting tumor lymphovascular invasion in non-small cell lung cancer // *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(6):1433–1443. doi:10.2214/AJR.21.25814
23. Rijo-Cedeo J, Mucientes J, Seijas Marcos S et al. Adding value to tumor staging in head and neck cancer: The role of metabolic parameters as prognostic factors // *Head Neck*. 2021;43(8):2477–2487. doi:10.1002/hed.26725
24. Song MK, Chung JS, Shin HJ et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement // *Ann Hematol*. 2012;91:697–703. doi:10.1007/s00277-011-1357-2
25. Esfahani SA, Heidari P, Halpern EF et al. Baseline total lesion glycolysis measured with (18)FFD PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study // *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;3:272–81.
26. Delaby G, Hubaut MA, Morschhauser F et al. Prognostic value of the metabolic bulk volume in patients with diffuse large B-cell lymphoma on baseline (18)F-FDG PET-CT // *Lymphoma*. 2020;61(7):1584–1591. doi:10.1080/10428194.2020.1728750
27. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(11):2017–22. doi:10.1007/s00259-014-2822-7
28. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis // *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:11S–20S. doi:10.2967/jnumed.108.057182

Поступила в редакцию 10.04.2022 г.

*P.D. Dziameshka, V.A. Kalenik, K.V. Paddubny,
V.A. Hizemava*

The prognostic value of the metabolic tumor volume calculated from baseline 18FDG PET/CT in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Background: study of the prognostic role of quantitative indicators for assessing the metabolic activity of the process in patients with newly diagnosed in patient with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Patients and methods: metabolic bulk volume (MBV), defined as the metabolic volume of the largest lesion, was retrospectively investigated in 47 patients with DLBCL who underwent baseline pre-treatment ¹⁸F-FDG PET-CT at N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus.

Results: semi-automatically segmented (41% SUV_{max}) total metabolic tumor volume (TMTV) and MBV underwent receiver operating characteristic analysis, identifying optimal thresholds of 600 cm³ for the TMTV and 275 cm³ for the MBV. According to Cox monovariate analysis, the International prognostic index (IPI) and MBV were pre-

dictors for progression-free survival (PFS) (HR 2.9 and 2.8, respectively). At multivariate analysis only IPI was independent predictors for PFS (HR 2.7). In subgroup with low IPI (0–2) higher MBV level was strongly associated with worse prognosis: a 3-year PFS rates in patients with MBV > 275 cm³ and ≤ 275 cm³ were 53,8% and 89,5%, respectively (p=0.01).

Conclusion: the baseline MBV can be an efficient tool for the risk stratification of aggressive lymphoma.

Key words: PET-CT, diffuse large B-cell lymphoma, total metabolic tumor volume, metabolic bulk volume

Сведения об авторах

Демешко Павел Дмитриевич, д-р мед. наук, доцент, главный научный сотрудник, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 223040, Республика Беларусь, Минский район, аг. Лесной, pdemeshko@icloud.com

Каленик Ольга Александровна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 223040, Республика Беларусь, Минский район, аг. Лесной, olga.a.kalenik@mail.ru

Поддубный Кирилл Витальевич, врач-рентгенолог, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 223040, Республика Беларусь, Минский район, аг. Лесной, kiryl.paddubny@gmail.com

Гиземова Ольга Анатольевна, врач радиационный онколог, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 223040, Республика Беларусь, Минский район, аг. Лесной, gizemova@mail.ru

Dziameshka Pavel, D.M.S., chief researcher, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk, Belarus, 223040, pdemeshko@icloud.com

Kalenik Volha, liaging researcher, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk, Belarus, 223040, olga.a.kalenik@mail.ru

Paddubny Kirill, radiologist, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk, Belarus, 223040, kiryl.paddubny@gmail.com

Hizemava Volha, radiation oncologist, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk, Belarus, 223040

*А.С. Чузуев, Т.М. Кобылецкая, А.А. Беликова, В.А. Герасимов,
А.Д. Каприн, П.В. Даценко*

Локальное прогрессирование по результатам исследования двух режимов фракционирования при глиобластоме

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ», Москва

Цель — в данной статье представлены первые результаты рандомизированного исследования двух режимов фракционирования при глиобластоме (GBM).

Материалы и методы: У пациентов с GBM в подгруппах старше и моложе 50 лет поочередно использовались фракционирование с предписанной дозой 2 и 3 Гр (исследование с привлечением стратегии попарного отбора). В итоге в исследование вошло по 70 пациентов, пролеченных с предписанной дозой 2 и 3 Гр. Продолженный рост после микрохирургического вмешательства диагностирован у 60 пациентов, не было роста у 80 больных.

Результаты: В целом, на декабрь 2021 г. рецидив зафиксирован у 105 пациентов из 140 (75%): у 62 диагностирована центральная (44,3%), у 28 — краевая локализация (20%) и у пятнадцати отмечена дистантная форма роста, как первое проявление прогрессирования глиомы (10,7%). Предикторами локального прогрессирования стали продолженный рост после микрохирургического вмешательства (OR=1,916; p=0,003), применение темозоломида на фоне лучевой терапии (OR=0,502; p=0,002) и уровень индекса гомогенности более 8,5 (OR=0,535; p=0,009). Определенную роль играет методика лучевой терапии, режим с дозой 3 Гр улучшает результаты по критерию местного рецидива (OR=0,620; p=0,022).

Заключение: пациенты с продолженным ростом и без него после микрохирургического вмешательства относятся к разным прогностическим группам, результаты лечения в них следует рассматривать отдельно. По первым данным рандомизированного исследования видно, что режим лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр не уступает стандартной программе по критерию первичного и локального прогрессирования.

Ключевые слова: глиобластома, лучевая терапия, первичная прогрессия

Введение

По данным Brain Tumor Study Group в протоколах BTSG 66-01, BTSG 69-01, BTSG 72-01 зафиксирован достоверный рост средней продолжительности жизни в группах ≤ 45 , 50, 55 и 60 Гр соответственно от 13,5 до 42 нед. После этого СОД 60 Гр, подведенная за 30 фракций, стала стандартной методикой при глиобластоме (GBM) и отправной точкой для дальнейших исследований в этой области [1].

Большинство рецидивов после облучения с высокой суммарной дозой от 70 до 80 Гр располагались в зоне радиационной мишени [2]. При эскалации до 90 Гр локальный рост отмечен в 67,6% (23 из 34 пациентов) [3].

В крупном исследовании EORTC после случайного распределения сформированы группы со стандартной лучевой терапией (RT) и лучевой терапией на фоне ежедневного приема темозоломида (TMZ) (в суточной дозе 75 мг/м² семь дней в неделю с первого до последнего дня лучевой терапии) с последующим адъювантным темозоломидом 150–200 мг/м² до 6 курсов. Использовался фракционный вариант с дозой 2 Гр, подведенной за 30 фракций до СОД 60 Гр. В период с 17 августа 2000 г. по 22 марта 2002 г. пролечено 573 пациента из 85 учреждений в 15 странах. Только лучевая терапия использована у 286 пациентов, у 287 — TMZ+RT с последующим адъювантным приемом темозоломида. Прогрессирование опухоли определялось как увеличение ее размера на 25%, появление новых зон поражения или повышение потребности к кортикостероидам. В группе TMZ+RT выживаемость без прогрессирования (PFS) составила 11,2% через 2 года, 6,0% через 3 года, 5,6% через 4 года и 4,1% через 5 лет. В группе с лучевой терапией показатели были ниже: 3,8, 3, 1,3 и 1,3% соответственно (HR 0,56, 95% CI 0,47–0,66; p<0,0001). При этом показатели безрецидивной выживаемости были выше у больных с метилированным MGMT (p<0,00001). После прогрессирования лекарственную терапию 2 линии получили 148 пациентов (54%) в группе

TMZ+RT и 197 (70%) — в группе лучевой терапии. Медиана выживаемости после прогрессирования составила 6,2 мес у пациентов с лучевой терапией (95% CI 5,5–7,1) и 6,2 (5,2–6,7) в группе TMZ+RT [4].

В 2017 г. опубликованы данные исследования 2 фазы с применением неоадьювантного темозоломида и гипофракционированной лучевой терапией у пациентов с GBM. Больным через 2–3 нед после операции назначался TMZ в суточной дозе 75 мг/м² в течение 2 нед до лучевой терапии (60 Гр за 20 фракций) с последующим одновременным и адьювантным приемом TMZ. В исследование включено пятьдесят пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,7 мес (95% CI, 8,0–33,3 мес), у больных с метилированным MGMT — 19,6 мес, неметилированным MGMT — 8,5 мес соответственно (p=0,01) [5]. В 2015 г. сравнены различные режимы фракционирования при GBM. Двести семьдесят шесть пациентов соответствовали критериям исследования, в том числе 147 пациентов в группе с 60 Гр за 30 фракций и 86 пациентов в группе 60 Гр за 20 фракций. Различий в показателях безрецидивной выживаемости не отмечено, медиана PFS составила 9,23 и 9,1 мес соответственно [6].

Опубликован ряд обзоров, в которых излагается перспективность использования гипофракционных курсов при глиомах высокой степени злокачественности [7, 8]. По мнению Ciammella P. и соавт., дальнейшие исследования GBM в радиологическом плане основаны на определении оптимального режима фракционирования [9].

Стратегия попарного моделирования, в отличие от рандомизации (случайно отобранные группы), предполагает, что известен параметр, который может оказать значимое влияние на результат эксперимента [10]. В нашем исследовании таким предиктором стал вариант фракционирования. Первичной конечной точкой исследования стала общая выживаемость, «вторичными» конечными точками — выживаемость без прогрессирования, осложнения и качество жизни. В данной работе мы представляем первые результаты с анализом показателей безрецидивной выживаемости.

Материал и методы

В отделе лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена с сентября 2016 г. проведено исследование двух режимов фракционирования при первичной глиобластоме. У пациентов в возрасте моложе 50 лет поочередно использовалось фракционирование с предписанной дозой 2 и 3 Гр: первому пациенту назначался режим с дозой 3 Гр, следующему — с дозой 2 Гр (исследование с привлечением стратегии по-

парного отбора). Тот же подход использован и для старшей возрастной группы (50 лет и более).

Итого в исследование вошло по 70 пациентов, пролеченных с предписанной дозой 2 и 3 Гр; из них по 23 в возрасте моложе 50 лет и по 47 в возрасте старше 50 лет.

Не выявлено различий в группах с двумя вариантами фракционирования по возрасту (p=0,52), первичному функциональному статусу (p=0,93), функциональному состоянию перед лучевой терапией (p=0,041). Объем опухолевой массы (p=0,77), максимальный размер опухоли (p=0,59) и зоны отека (p=0,2), глубинное расположение (p=0,31), переход на другое полушарие (p=0,21), дислокация срединных структур (p=0,12) достоверно не отличались. Группы были практически однородны по степени резекции после микрохирургического вмешательства (p=0,19), применению темозоломида (TMZ) на фоне RT (p=0,41), адьювантному TMZ (p=0,044), терапии 2 линии терапии с бевацизумабом (p=0,91), IDH1 (p=0,89, исследован у 96,4%) и MGMT статусу (p=0,65, исследован у 95%).

Целесообразность проведения в отдельных случаях от одного до нескольких курсов химиотерапии перед началом лучевой терапии показана в проведенном ранее в МНИОИ пилотном исследовании [11]. До лучевой терапии 52 пациентам (37,1%) проведено от 1 до 6 курсов с TMZ с целью улучшения функционального состояния. На фоне лучевой терапии препарат использован у 90 больных (64,3%).

В программу адьювантного лекарственного лечения 1 линии TMZ включен у 130 пациентов (92,9%), у 7 (5%) в связи с продолженным ростом на фоне его приема ранее в качестве терапии использован бевацизумаб, трое больных умерли в процессе лучевой терапии (2,1%). После окончания лучевой терапии в дозе 200 мг/м² проведено от 0 до 15 курсов химиотерапии с TMZ (медиана — 4).

В качестве терапии 2 линии после констатации прогрессирования использовался бевацизумаб (авастин) у 94 из 140 пациентов (67,1%) без или в сочетании с иринотеканом/лomuстином, у 46 (32,9%) — терапия 2 линии с бевацизумабом не осуществлена по различным причинам (в том числе и из-за отсутствия рецидива).

Лучевой этап осуществлялся только на линейных ускорителях. В исследование включались пациенты с уровнем индекса Карновского до начала лучевой терапии не менее 70%. Методические аспекты гипофракционного курса лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр ранее были разработаны в МНИОИ [12]. Данные подходы мы распространили и на режим фракционирования с дозой 2 Гр.

Планируемый объем облучения определялся как:

- GTV (gross tumor volume) — в объем GTV обязательно включалась послеоперационная кистозная полость и контрастируемая опухолевая масса (если она была).

- CTV (clinical target volume) — включал в себя GTV с отступом плюс 2 см.

- Средняя доза была максимально приближена к предписанной, D90 (1,8 Гр для режима 2 Гр и 2,7 Гр для режима 3 Гр) покрывала более 95% CTV (95% CI: 99,5–99,9).

Суммарная очаговая доза. В группе с предписанной дозой 2 Гр (n=70) у 52 пациентов подведено 30 фракций с СОД 60 Гр (74,3%), у одиннадцати на 1–2 фракции больше в связи с вынужденными перерывами (15,8%), у остальных больных (9,9%) курс лучевой терапии не завершён по разным причинам (смерть, нагноение лоскута). В группе с предписанной дозой 3 Гр (n=70) у 45 пациентов подведено 18 фракций с СОД 54 Гр (64,3%), у двадцати трех — 19 фракций с СОД 57 Гр (32,9%), у 2,8% больных курс лучевой терапии не завершён из-за летального исхода. Вне зависимости от уровня суммарной дозы, в исследовании рассматривались только две группы с предписанными дозами 2 и 3 Гр.

Для анализа результатов лечения использовались регрессионная модель выживаемости Кокса и метод Каплан—Мейера, корреляционный анализ. Изучение результатов выполнялось с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics» (20 версия). Различия между кривыми Каплана—Мейера определялись с использованием лог-рангового критерия (одномерный анализ), прогностические факторы считались значимыми при $p < 0,05$. Многофакторный анализ проводился с помощью модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса), в него были включены предикторы, которые оказались значимыми при монофакторном анализе ($p < 0,05$), так и прочие параметрические и непараметрические переменные. В модели пропорциональных рисков Exp(B) отражает изменение отношения шансов (odds ratio, OR или relative risk, RR) при изменении предиктора на единицу измерения, значимость определяется при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

К местным рецидивам мы относили рост, исходящий из стенки послеоперационной кисты (central recurrence; область GTV) и в пределах 2 см (marginal recurrence) от границ GTV. В ряде случаев первичное прогрессирование встречается вне радиационной мишени, такие рецидивы считались дистантными.

В целом, на декабрь 2021 г. рецидив зафиксирован у 109 пациентов из 140 (77,9%): у 64 диагностирована центральная (45,7%), у 30 — краевая локализация (21,4%) и у

пятнадцати отмечена дистантная форма роста, как первое проявление прогрессирования глиомы (10,7%). Всего дистантные зоны поражения зафиксированы у 34 из 140 пациентов (24,3%).

Продолженный рост после микрохирургического вмешательства (перед началом лучевой терапии) диагностирован у 60 пациентов (по 30 с режимами лучевой терапии 2 и 3 Гр). Иллюстрация продолженного роста представлена на рис. 1.

Роста после микрохирургического вмешательства не было зафиксировано у 80 больных (по 40 с режимами лучевой терапии 2 и 3 Гр).

Регрессионная модель выживаемости Кокса выделила ряд значимых факторов, влияющих на развитие локального рецидива. Этими предикторами стали продолженный рост после микрохирургического вмешательства (OR=1,888; $p=0,003$), применение темозоломида на фоне лучевой терапии (OR=0,513; $p=0,003$) и уровень индекса гомогенности более 8,5 (OR=0,533; $p=0,008$). Определенную роль несет методика лучевой терапии, режим с дозой 3 Гр улучшает результаты по критерию местного рецидива (OR=0,605; $p=0,016$). Статус IDH1 (OR=0,525; $p=0,051$) и MGMT (OR=0,899; $p=0,648$) существенного влияния на локальное прогрессирование не оказывает.

1. *Продолженный рост после микрохирургического вмешательства.* Медиана локального прогрессирования при продолженном росте составила только 4,6 мес (95% CI: 2,8–6,4), рецидив зарегистрирован у 42 из 60 пациентов (70%), при отсутствии роста после микрохирургического вмешательства — 12,8 мес (95% CI: 6,3–19,3; $p=0,001$). Кривые дожития по Каплан—Майеру представлены на рис. 2.

Рецидив в группе без продолженного роста отмечен в 70% (56 из 80 пациентов). Различий по характеру прогрессирования в нашем исследовании не выявлено. Данные представлены таблице.

2. *Применение темозоломида на фоне лучевой терапии.* Медиана локального прогрессирования в группе с TMZ составила 11,1 мес (95% CI: 7,1–15,1), рецидив зарегистрирован у 57 из 90 пациентов (63,3%), при чисто лучевой терапии — 5,9 мес ($p=0,066$). Кривые дожития по Каплан—Майеру представлены на рис. 3.

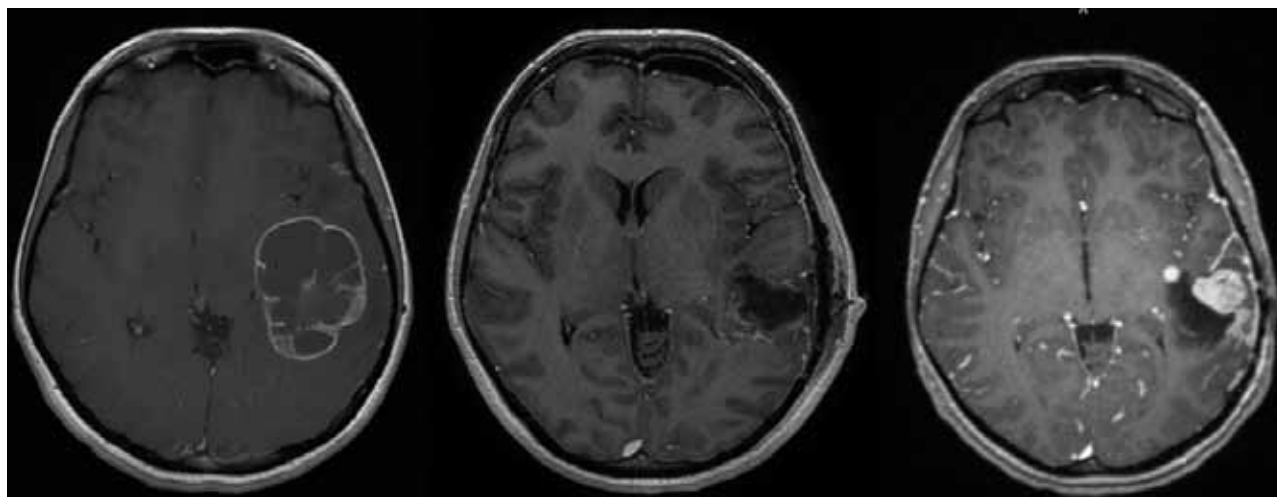


Рис. 1. МРТ до операции, на 1-е сутки после операции и перед лучевой терапией

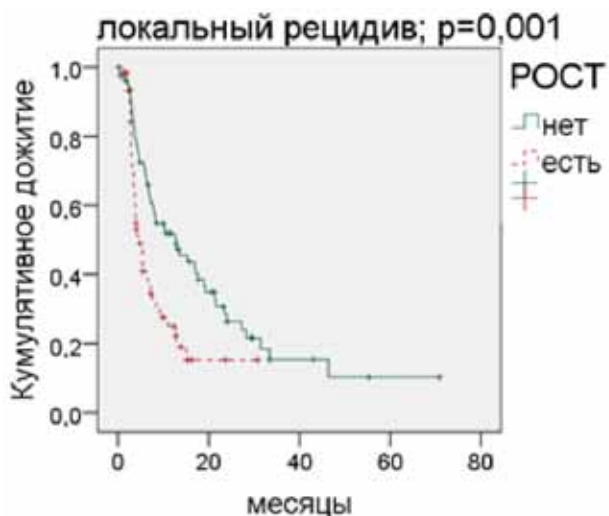


Рис. 2. Выживаемость по критерию локального рецидива в зависимости от наличия продолженного роста после микрохирургического вмешательства

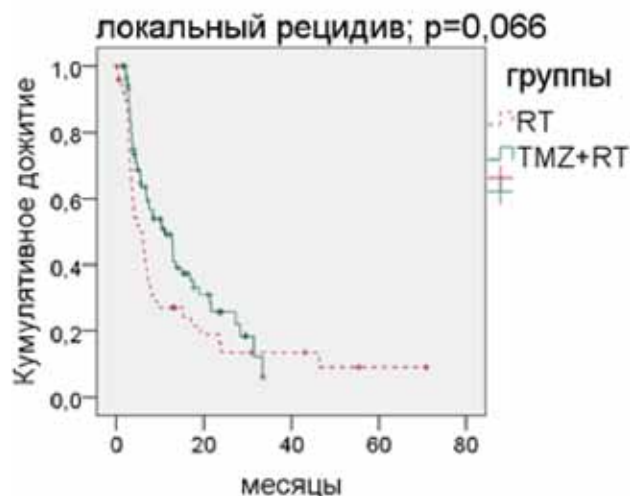


Рис. 3. Выживаемость по критерию локального рецидива в зависимости от приема TMZ на фоне лучевой терапии

Характер прогрессирования в зависимости от продолженного роста после микрохирургического вмешательства

Рост после операции	Локального рецидива нет	Локальный	Дистантный
Нет	30,0%	70,0%	12,5%
Есть	30,0%	70,0%	10,0%

Рецидив в группе только лучевой терапии отмечен в 82% (41 из 50 пациентов).

3. *Варианты фракционирования.* Медиана прогрессирования по критерию локального рецидива в группе с режимом лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр составила 11,1 мес (95% CI: 6,3–15,9), рецидив зарегистрирован у 45 из 70 пациентов (64,3%), при лучевой терапии с разовой дозой 2 Гр — 5,6 мес (53 из 70 (75,7%); $p=0,064$). Кривые дожития по Каплан—Майеру представлены на рис. 4.

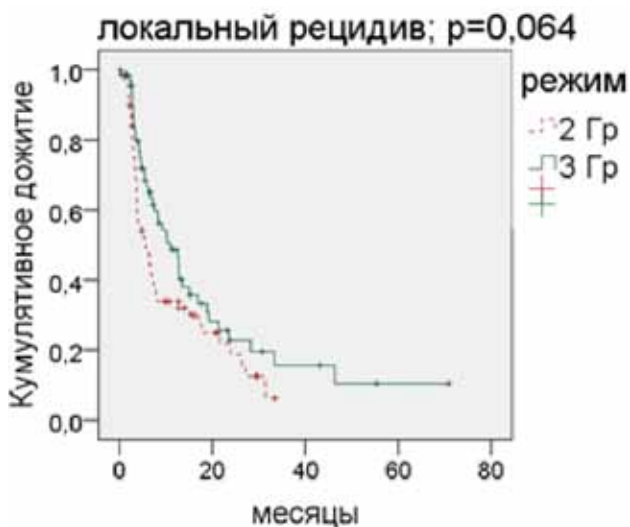


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от методики лучевой терапии

В группе с предписанной дозой 2 Гр чаще диагностирован местный рецидив (72,9 против 60%) и несколько реже дистантный: 10% против 12,9% ($p=0,4$).

4. *Индекс гомогенности.* Для фракционного курса лучевой терапии обычно используется формула $HI=(D5-D95)/Dpr \times 100$. В нашем исследовании для расчета индекса гомогенности мы использовали показатели D95 и D5, Dpr составляла 2 и 3 Гр соответственно в зависимости от режима фракционирования.

Любопытно, что предиктор $HI \geq 8,5$ оказался статистически значим только для режима фракционирования с предписанной дозой 3 Гр. Кривые дожития по Каплан—Майеру представлены на рис. 5.

Медиана локального прогрессирования в группе с режимом лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр при $8,5 < HI \leq 8,5$ составила 8,4 и 23,6 мес ($n=42$ и 28 ; $p=0,01$). В группе с режимом лучевой терапии с предписанной дозой 2 Гр — 3,7 и 6,9 мес соответственно ($n=45$ и 25 ; $p=0,722$). Предиктор гомогенности достоверно коррелирует с охватом предписанной дозой (2 или 3 Гр) CTV ($r=0,405$; $p < 0,0001$), при этом благоприятный уровень для данного предиктора менее 90% охвата. Прогностическая значимость этих двух радиотерапевтических параметров приблизительно одинакова.

Медиана локального прогрессирования у больных в возрасте моложе 50 лет составила

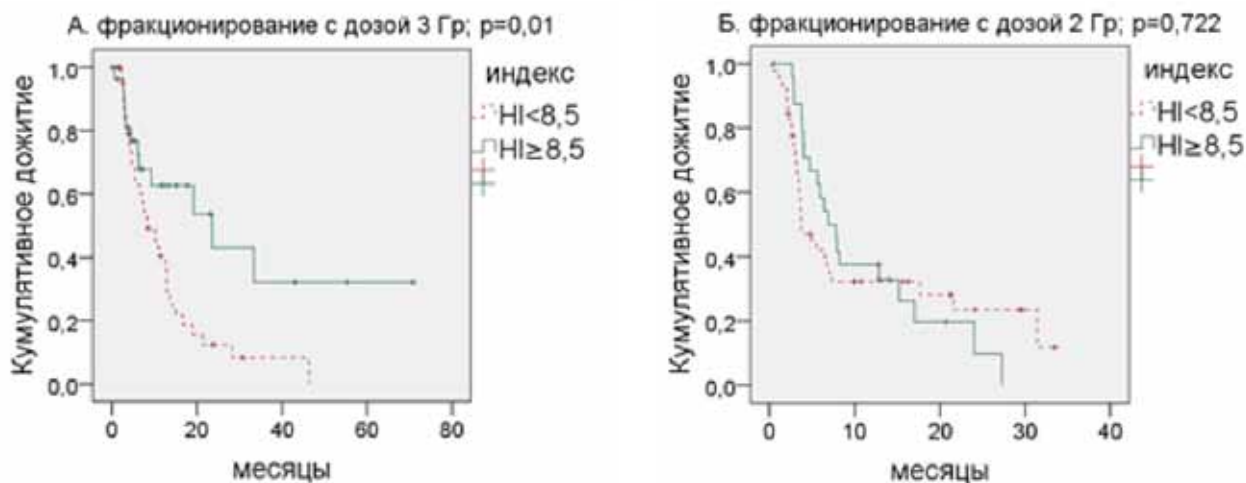


Рис. 5. Локальный контроль в зависимости от индекса гомогенности при режиме фракционирования 3 Гр (А) и 2 Гр (Б)

5,9 мес, у более пожилых пациентов — 7,5 мес ($p=0,44$). Степень резекции (EOR), первичный объем опухоли, применение TMZ до и после лучевой терапии не были значимы по критерию рецидива GBM ($p>0,05$).

5. *Предикторы первого прогрессирования после лучевой терапии.*

В нашем исследовании у пятнадцати пациентов отмечена дистантная форма роста, как первое проявление прогрессирования глиомы после проведенной ранее лучевой терапии (10,7%). Поэтому для первого рецидива сформирован несколько иной набор прогностических факторов в отличии от локальной формы роста. Этими предикторами стали продолженный рост после микрохирургического вмешательства (OR=1,918; $p=0,003$), применение темозоломида на фоне лучевой терапии (OR=0,381; $p<0,0001$), статус IDH1 (OR=0,395; $p=0,004$) и уровень индекса гомогенности в мишени (CTV) более 8,5 (OR=0,455; $p=0,001$).

Обсуждение

В одноцентровом исследовании, включившем 97 пациентов с GBM, пролеченных в период с 2007 по 2014 г. по протоколу EORTC, местные и дистантные рецидивы диагностированы у 77 (79,3%) и 10 (10,3%) пациентов, у остальных они носили сочетанный характер (10,3%). Медиана выживаемости без прогрессирования составила только 8 мес. Не отмечено корреляций для статуса MGMT и прогрессированием заболевания [13]. Ретроспективно проанализирован характер прогрессирования при GBM у 247 пациентов. Локальный рецидив отмечен у 186 больных (75,3%), у остальных рост распространялся за пределы радиологической мишени (дистантное, субэпендимальное, лептоменингеальное прогрес-

сирование). Лекарственная терапия снижала риск нелокального роста, вовлечение субвентрикулярной зоны (SVZ) и метилирование MGMT являлись предикторами дистантного прогрессирования ($p<0,05$) [14].

Наши результаты показали, что около 10% пациентов имеют дистантный характер роста при первом рецидиве глиобластомы. С этим связаны различия в показателях безрецидивной выживаемости и значимых предикторов для первого и локального рецидивов.

В своем раннем пилотном исследовании нами отмечено, что в группе с наличием признаков продолженного роста медиана выживаемости составила 10,3 мес (95,0% CI: 4,9–15,6) по сравнению с группой без МРТ прогрессирования — 16,5 мес (95,0% CI: 8,4–24,5) соответственно ($p=0,026$). Еще в 2017 г. показана целесообразность проведения МРТ на следующий день после микрохирургического вмешательства. При этом прогрессирование связано не с недостатками микрохирургической техники, а с биологией глиобластомы [15].

По представленным данным мы пришли к выводу, что пациенты с продолженным ростом и без него после микрохирургического вмешательства относятся к разным прогностическим группам. На январь 2022 г. медиана общей выживаемости при продолженном росте составляет 17,2 мес, при отсутствии роста после микрохирургического вмешательства — 35,3 мес ($p<0,0001$). Результаты лечения в этих группах следует рассматривать отдельно, в прогностическом плане они не сопоставимы.

Заключение

Методика лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр не очень часто используется в лече-

нии глиом высокой степени злокачественности. В России, по нашему мнению, ранее применялись программы с паллиативным уровнем доз, рассчитываемые с учетом модели ВДФ [16], что не способствовало распространению гипофракционных режимов.

Только в двух работах III фазы зафиксированы одинаковые показатели общей выживаемости при гипофракционированной и традиционной лучевой терапии [17], на них и построены рекомендации NCCN для лиц старше 70 лет, либо с ECOG 2–3 (разовая очаговая доза в этих работах не была равной 3 Гр).

15-дневный курс лучевой терапии до суммарной дозы 40 Гр у пациентов в возрасте 60 лет и старше и низким функциональным статусом (KPS<70) оказался равноценным стандартному варианту фракционирования (СОД 60 Гр) [18]. Аналогичные данные получены для режима с дозой 3,4 Гр за 10 фракций в течение 2 нед (СОД 34 Гр) у пожилых пациентов [19].

Рандомизированных исследований по оценке стандартного и гипофракционного режима с дозой 3 Гр мы не встретили. По первым данным нашей работы видно, что режим лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр не уступает стандартной программе по критерию локального прогрессирования. Хочется подчеркнуть, что конечной точкой данного исследования будет общая выживаемость.

Вклад авторов:

Даценко П.В. — концепция и дизайн исследования;

Даценко П.В., Чугуев А.С., Беликова А.А., Герасимов В.А. — сбор и обработка материала;

Даценко П.В., Чугуев А.С. — статистическая обработка;

Даценко П.В., Чугуев А.С. — написание текста;

Герасимов В.А. — редактирование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of oncology*. 2010;21 Suppl 5:v190-3. doi:10.1093/annonc/mdq187
2. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;43(1):79-88.

3. Chan JL, Lee SW, Fraass BA et al. Survival and failure patterns of high grade glioma after three-dimensional conformal radiotherapy // *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1635-42. doi:http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.6.1635
4. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459-66. doi:10.1016/S1470-2045(09)70025-7
5. Shenouda G, Souhami L, Petrecca K et al. A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Temozolomide Followed by Hypofractionated Accelerated Radiation Therapy With Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Patients With Glioblastoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(3):487-494. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.11.006
6. Azoulay M, Santos F, Souhami L et al. Comparison of radiation regimens in the treatment of Glioblastoma multiforme: results from a single institution // *Radiat Oncol*. 2015;10:106. doi:10.1186/s13014-015-0396-6
7. Hingorani M, Colley WP, Dixit S et al. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? // *Br J Radiol*. 2012;85(1017):e770–e781. doi:10.1259/bjr/83827377
8. Герасимов В.А., Болдырева В.В., Даценко П.В. Гипофракционирование при глиобластомах: изменение парадигмы лучевого лечения // *Вопросы нейрохирургии*. 2017;81(6): 116-124. doi:10.17116/neiro2017816116-124 [Gerasimov VA, Boldyreva VV, Datsenko PV. Hypofractionated radiotherapy for Glioblastoma: changing the radiation treatment paradigm // *Voprosy neirokhirurgii*. 2017;81(6):116-124 (In Russ.)]. doi:10.17116/neiro2017816116-124
9. Ciammella P, Galeandro M, D'Abbiero N et al. Hypofractionated IMRT for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a 6 year single institutional experience // *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(9):1609-14. doi:10.1016/j.clineuro.2013.02.001
10. Дружинин В.Н. Экспериментальная психология: Учебное пособие. М.: ИНФРА-М, 1997. [Druzhinin VN. *Jeksperimental'naja psihologija: Uchebnoe posobie*. М.: INFRA-M, 1997.(In Russ.)].
11. Герасимов В.А., Плавник Р.Н., Даценко П.В. Алгоритм послеоперационной лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр при глиомах высокой степени злокачественности // *Онкология*. 2018;3(7):24-31 doi:10.17116/onkolog20187324 [Gerasimov VA, Plavnik RN, Datsenko PV. Algorithm for postoperative radiotherapy with a prescribed dose of 3 Gy for high-grade Gliomas // *Oncologiya*. 2018;7(3):24-31 (In Russ.)]. doi:10.17116/onkolog20187324
12. Даценко П.В., Болдырева В.В., Герасимов В.А. Факторы риска рецидива в границах CTV-PTV при глиомах высокой степени злокачественности после альтернативных режимов лучевой терапии // *Онкология*. 2017;6(4):20-28. doi:10.17116/onkolog20176420-28 [Datsenko PV, Boldyreva VV, Gerasimov VA. Recurrence risk factors within the CTV-PTV margins in high-grade Gliomas after alternative radiotherapy regimens // *Oncologiya*. 2017;6(4):20-28 (In Russ.)]. doi:10.17116/onkolog20176420-28
13. Rapp M, Baernreuther J, Turowski D et al. Recurrence Pattern Analysis of Primary Glioblastoma //

- World Neurosurgery. 2017;103:733-740. doi:10.1016/j.wneu.2017.04.053 Get rights and content
14. Jiang H, Yu K, Li M et al. Classification of Progression Patterns in Glioblastoma: Analysis of Predictive Factors and Clinical Implications // Front Oncol. 2020;10:590648. doi:10.3389/fonc.2020.590648
 15. Даценко П.В., Зайцев А.М., Кирсанова О.Н и др. Взгляд радиолога на хирургию глиобластомы // Онкология. 2017;6(5):15-22. doi:10.17116/onkolog20176515-22 [Datsenko PV, Zaitsev AM, Kirsanova ON et al. A radiologist's opinion about surgery for Glioblastoma // Oncologiya. 2017;6(5):15-22 (In Russ.)]. doi:10.17116/onkolog20176515-22
 16. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Милуков С.М., Даценко П.В. Оценка эффективности лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности на основе модели ВДФ (время — доза — фракционирование) // Вопросы онкологии. 2013;59(5):629-635 [Izmailov TR, Panshin GA, Milyukov SM, Datsenko PV. Evaluation the effectiveness of radiation therapy high-grade gliomas based on the model of TDF (time — dose — fractionation) // Voprosy onkologii. 2013;59(5):629-635 (In Russ.)].
 17. Khan L, Soliman H, Sahgal A et al. External beam radiation dose escalation for high grade glioma // Cochrane Database Syst Rev. 2016;(8):CD011475. doi:10.1002/14651858.CD011475.pub2
 18. Roa W, Brasher PMA, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial // J Clin Oncol. 2004;22(9):1583-8. doi:10.1200/JCO.2004.06.082
 19. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2012;13(9):916-26. doi:10.1016/S1470-2045(12)70265-6

Поступила в редакцию 02.02.2022 г.

A.S. Chuguev, T.M. Kobyletskaya, A.A. Belikova, V.A. Gerasimov, A.D. Kaprin, P.V. Datsenko

Local progression in Glioblastoma after a two various radiotherapy fractionation schemes from the result of a study

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Purpose: to present the first results of a randomized study of two various radiotherapy fractionation schemes in the treatment of glioblastoma (GBM)

Material and methods: Patients with GBM in subgroups older and younger than 50 years were alternately used a radiation therapy regimen with a prescribed fractional dose of 2 and 3 Gy (research involving paired selection strategy). After recruiting 120 patients, a predictor of continued growth was included in the study design after microsurgical intervention. In total, the study included 70 patients in each group treated with the prescribed dose of 2 and 3 Gy. Continued growth after microsurgical intervention was diagnosed in 60 patients, there was no growth in 80 patients.

Results: In general, as of December 2021, a recurrence was recorded in 105 patients out of 140 (75%): 62 patients were diagnosed with central recurrence (44.3%), 28 with marginal localization (20%) and 15 had a distant form of growth as the first manifestation of glioma progression (10.7%). The predictors of local progression were continued growth after microsurgical intervention (OR=1.916; p=0.003), the use of temozolomide in conjunction with radiation therapy (OR=0.502; p=0.002) and homogeneity index level over 8.5 (OR=0.535; p=0.009) was significant. The radiotherapy fractionation schemes plays a definite role, the 3 Gy regimen improves the results according to the criterion of local recurrence (OR=0.620; p=0.022).

Conclusion: patients with and without continued growth after microsurgical intervention belong to different prognostic groups, the results of treatment in them should be considered separately. The first data from the randomized study show that the radiotherapy regime with the 3 Gy dose per fraction is as good as the standard program in terms of primary and local progression.

Key words: glioblastoma, radiotherapy, primary progression

Сведения об авторах

Чугуев Андрей Сергеевич, ординатор по специальности общая онкология, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств», 125080, Москва, Волоколамское шоссе, 11, Tchuguev.andrei@mail.ru

Кобылецкая Татьяна Михайловна, младший научный сотрудник нейрохирургического отделения «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, tatakob@rambler.ru

Беликова Анна Александровна, врач отделения топометрического обеспечения лучевой терапии, отдела лучевой терапии «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, moretaim@gmail.com

Герасимов Вячеслав Алексеевич, зав. отделением топометрического обеспечения лучевой терапии, отдела лучевой терапии «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, docgva@yandex.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского Института РУДН, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, kaprin@mail.ru

Даценко Павел Владимирович, д-р мед. наук, зав. отделением нейрорадиологии, отдела лучевой терапии «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, pdacenko@rambler.ru

Chuguev Andrey Sergeevich, resident in the specialty of general oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Food Production», 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia, Tchuguev.andrei@mail.ru

Kobyletskaya Tatyana Mikhailovna, Junior Researcher Department of Neurosurgery, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, tatakob@rambler.ru

Belikova Anna Aleksandrovna, Doctor of the Department of Topometric Provision of Radiation Therapy, Department of Radiation Therapy, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, moretain@gmail.com.

Gerasimov Vyacheslav Alekseevich, Head of the Department of Topometric Provision of Radiation Therapy, Department of Radiation Therapy, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, docgva@yandex.ru.

Kaprin Andrey Dmitrievich, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia», Medical Institute, Department of Oncology and Radiology named after N.P. Kharchenko, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, kaprin@mail.ru

Datsenko Pavel Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Neuroradiology, Department of Radiation Therapy, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, pdacenko@rambler.ru.

Е.С. Котова¹, А.А. Яровой¹, А.В. Голанов², Т.Л. Ушакова^{3,4}, В.А. Яровая¹

Многополюсная брахитерапия мультифокальной ретинобластомы

¹ ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (ОАО «Деловой центр нейрохирургии»), Москва

³ НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

⁴ ФГБНОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Мультифокальная ретинобластома (РБ) — вариант наиболее тяжелого течения данного заболевания, на долю которого приходится 67–70% случаев бинокулярной РБ. Несмотря на преобладание мультифокальной РБ в клинической практике, в литературе отсутствует информация об эффективности лечения с применением метода брахитерапии (БТ) и различных его модификаций (облучение с нескольких полей, одновременное подшивание двух офтальмоаппликаторов (ОА)). Остаются не изученными вопросы безопасности повторного облучения.

Цель работы: оценка эффективности многополюсной БТ в лечении мультифокальной РБ.

Материалы и методы. В период с 2007 по 2021 г. методом БТ было пролечено 136 пациентов с РБ (146 глаз), из них многополюсное облучение было проведено 42 пациентам (46 глаз — 106 очагов) с мультифокальной РБ. Средний возраст на момент лечения составил 26,8 мес (от 6 до 67 мес). Облучение проводилось в следующих вариантах: с двух полей — 36 глаз, с трех полей — 8 глаз, с четырех полей — 1 глаз, с пяти полей — 1 глаз. БТ с одновременной фиксацией двух ОА в разных отделах глазного дна была проведена 6 пациентам (6 глаз), БТ с последовательным перемещением ОА в смежную или контралатеральную зону — 15 пациентам (15 глаз).

Результаты. Клинически полная регрессия опухоли была достигнута в 70% случаев (n=74), частичная регрессия опухоли наблюдалась в 22% случаев (n=23). В 7% случаев (n=8) наблюдался продолженный рост опухоли, в 1% случаев (n=1) — рецидив опухоли через 4 мес после БТ. Локальный контроль над опухолью был достигнут в 92% случаев. Единственные глаза были сохранены в 90% случаев. Радиоиндуцированные осложнения наблюдались в 48% случаев (22 глаза) при среднем сроке наблюдения 55 мес (от 3 до 157 мес). Дополнительно был проведен срав-

нительный анализ эффективности многополюсной БТ с однополюсной БТ, в результате которого было показано, что многополюсная БТ позволяет достичь сопоставимого уровня локального контроля над опухолью (94%; $p=0,128$) при закономерно большем числе постлучевых осложнений (46%; $p=0,02$), что достоверно не оказывает влияния на органосохраняющую эффективность проводимого лечения (83%; $p=0,16$).

Выводы: многополюсная БТ показала высокую эффективность и относительную безопасность в лечении пациентов с мультифокальной РБ.

Ключевые слова: мультифокальная ретинобластома, многополюсная брахитерапия, рутений-106, стронций-90

Введение

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль органа зрения, поражающая сетчатую оболочку, являющаяся наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухолью у детей младшего возраста [1].

Вариантом наиболее тяжелого течения данного заболевания является мультифокальная форма, которая характеризуется наследственным характером поражения, высоким риском рецидивирования, поражением нескольких квадрантов глазного дна, а также возможностью метакронного поражения парного глаза. Частота встречаемости мультифокальной формы среди пациентов с бинокулярной РБ, по данным литературы, составляет 67–70% [2, 3]. Несмотря на преобладание мультифокальной РБ в клинической практике, в литературе отсутствует информация об эффективности ее лечения с применением метода брахитерапии (БТ) — контактного облучения опухоли радиоактивными пластинками. Метод БТ был впервые предложен Moore P. и Stallard H. в 1929 г. и с тех пор занимает одно из важнейших мест в схеме органосохраняющего лечения РБ [1, 4–7].

До настоящего времени остаются не изученными вопросы безопасности повторного облучения, облучения с нескольких полей, одновременного подшивания двух офтальмоапликаторов (ОА).

Цель работы — оценка эффективности многопольной брахитерапии в лечении мультифокальной РБ.

Материал и методы

В период с 2007 по 2021 г. в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» методом БТ было пролечено 136 пациентов с РБ (146 глаз), из них многопольное облучение было проведено 42 пациентам (46 глаз — 106 очагов) с мультифокальной РБ. В исследование вошло 22 мальчика (52%) и 20 девочек (48%). Средний возраст на момент лечения составил 26,8 мес (от 6 до 67 мес). Бинокулярная форма РБ наблюдалась у

34 пациентов, монокулярная — у 8. Единственные глаза были у 10 пациентов.

Распределение глаз по стадиям и группам согласно классификации TNM и ABC-классификации РБ было следующим: T1a, группа А — 6 (13%); T1b, группа В — 15 (33%); T2a, группа С — 8 (17%); T2b, группа D — 17 (37%).

В 88% (n=37) БТ проводилась в сочетании с системной и локальной — селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапией (ХТ). В 10% (n=4) БТ проводилась в комбинации с локальной ХТ, и лишь в 2% (n=1) БТ использовалась в качестве самостоятельного метода лечения. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) была проведена до БТ в 10% случаев (n=4).

Облучение проводилось в следующих вариантах: с двух полей — 36 глаз, с трех полей — 8 глаз, с четырех полей — 1 глаз, с пяти полей — 1 глаз. БТ с одновременной фиксацией двух ОА в разных отделах глазного дна была проведена 6 пациентам (6 глаз), БТ с последовательным перемещением ОА в смежную или контралатеральную зону — 15 пациентам (15 глаз).

Для проведения БТ применяли ОА, содержащие изотопы Ru-106+Rh-106 (русского и немецкого производства)

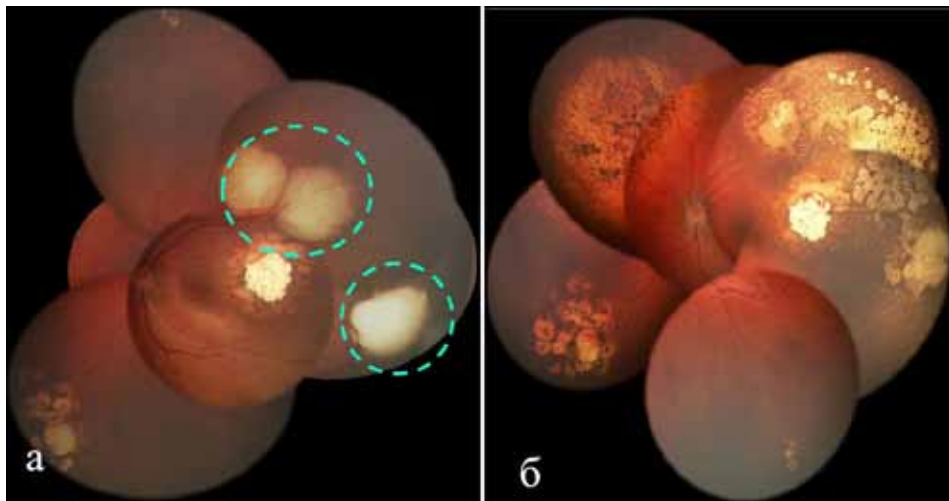


Рис. 1. Пациент Л. а — панорама глазного дна до проведения БТ; б — полная регрессия опухолевых очагов через 7 мес после БТ с перемещением рутениевого ОА

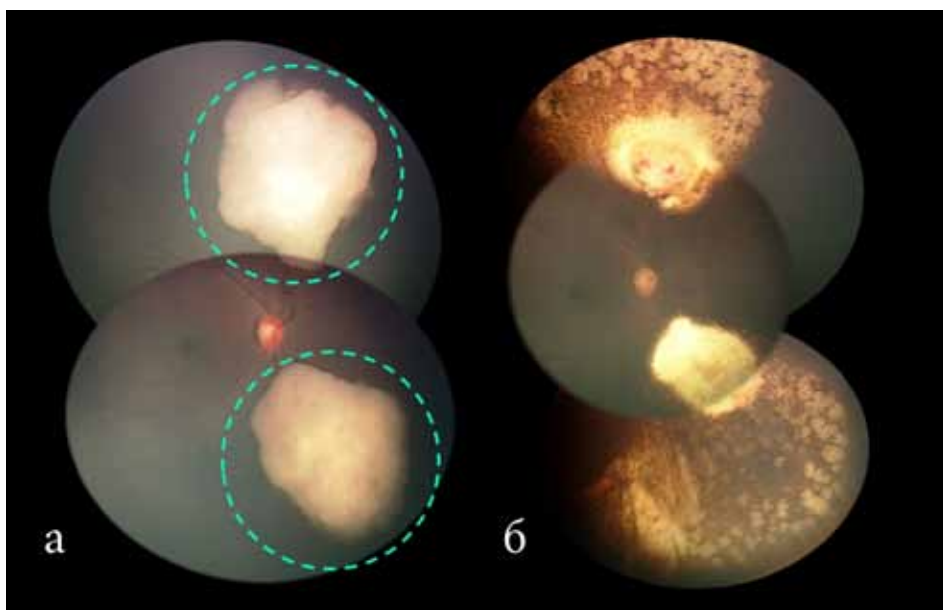


Рис. 2. Пациент Ж. а — панорама глазного дна до проведения БТ; б — полная регрессия опухолевых очагов через 8 мес после БТ с одновременным подшиванием двух рутениевых ОА

и Sr-90+Y-90 (российского производства). С использованием рутениевых ОА пролечено 27 пациентов (29 глаз), стронциевых ОА — 6 пациентов (6 глаз). 9 пациентам (11 глаз) БТ проведена с применением как рутениевых, так и стронциевых ОА.

Операция подшивания ОА проводилась по методике, описанной нами ранее [8]. Выбор между одновременным или последовательным подшиванием ОА определялся наличием необходимого вида и типа ОА и зависел от размеров опухолевых очагов и их локализации.

Например, пациенту Л. проведено одновременное облучение двух опухолевых очагов, локализованных в верхненаружном отделе, рутениевым ОА типа ССА немецкого производства (апикальная и склеральная доза составила 89 Гр и 357 Гр соответственно), с последующим его перемещением в нижне-наружный отдел (доза на вершину опухоли составила 94 Гр, на склеру — 314 Гр) (рис. 1).

Пациенту Ж. проведено одновременное подшивание двух рутениевых ОА типа Р4 российского производства в верхнем и нижнем отделах (апикальные и склеральные дозы составили 85, 99 Гр и 242, 198 Гр соответственно) (рис. 2).

Поглощенные дозы β -облучения при БТ с рутениевыми ОА составили в среднем 90 Гр (от 55 до 137 Гр) на вершину опухоли и 340 Гр (от 116 до 1000 Гр) на склеру, при БТ со стронциевыми ОА данные показатели составили 174 Гр (от 129 до 236 Гр) на вершину очага и 680 Гр (от 386 до 1123 Гр) на склеру.

Параметры очагов при БТ с рутениевыми ОА в среднем составили 2,9 мм (от 0,8 до 7 мм) по высоте и 6,5 мм (от 2,5 до 12,3 мм) по протяженности основания очага. Подобные параметры для БТ со стронциевыми ОА составили 1,8 мм (от 0,7 до 2,9 мм) и 4,8 мм (от 2,5 до 8,9 мм) соответственно. Очаги РБ в 75,5% (80 очагов) имели периферическую локализацию и в 24,5% (26 очагов) центральную — в непосредственной близости от макулярной зоны и диска зрительного нерва.

Результаты исследования

Эффект после БТ оценивался согласно общепринятым типам регрессии [9, 10]. Клинически полная регрессия опухоли была достигнута в 70% случаев (n=74), что соответствует I типу (n=11) и IV типу (n=63) регрессии. Средний срок наступления регрессии составил 5 мес (от 1 до 19 мес).

Частичная регрессия опухоли наблюдалась в 22% случаев (n=23), из них в 13% (n=14) потребовалось дополнительное лечение: повторное проведение БТ ввиду асимметричного положения ОА (n=2), проведение транспуиллярной термотерапии (ТТТ) (n=10) и криодеструкции (КД) (n=2). В результате удалось достичь регрессии опухоли (I тип — 3 очага, II тип — 1 очаг, III тип — 7 очагов, IV тип — 3 очага).

Продолженный рост опухоли наблюдался в 7% (n=8), что потребовало повторного проведения БТ (n=3), проведения БТ совместно с ТТТ и КД (n=2), удаления глазного яблока по причине прогрессии опухоли (n=3).

Рецидив опухоли наблюдался в 1% случаев (n=1) через 4 мес после БТ, что потребовало проведения дополнительного сеанса ТТТ.

Развитие интраокулярных осложнений БТ было зафиксировано в 48% случаев (22 глаза), среди которых отмечены: непролиферативная ретинопатия — в 15% (7 глаз); оптическая нейропатия (папиллопатия) — в 30% (14 глаз); экссудативная отслойка сетчатки — в 11% (5 глаз); частичный гемофтальм — в 24% (11 глаз) и тотальный гемофтальм — в 4% (2 глаза), лучевая катаракта — в 13% (6 глаз), вторичная глаукома — в 2% (1 глаз). Следует отметить, что в 91% случаев (20 глаз) осложнения были ассоциированы с применением рутениевых ОА и лишь в 9% (2 глаза) с применением стронциевых ОА.

В большинстве случаев осложнения были купированы посредством консервативной (11 глаз) и ретробульбарной инфузионной терапии (5 глаз), описанной ранее [11]. В 1 случае ввиду развития тотального гемофтальма на единственном глазу была проведена витрэктомия с одновременной ирригацией мелфалана по описанной методике [12, 13]. В 6 случаях была проведена энуклеация по причине прогрессии опухоли (n=4), развития геморрагических осложнений с невозможностью визуального контроля глазного дна (n=2).

Локальный контроль над опухолью был достигнут в 92% случаев. Единственные глаза сохранены в 90% случаев (9 из 10 пациентов). Энуклеация проведена в 13% случаев (6 глаз). Средний срок наблюдения составил 55 мес (от 3 до 157 мес).

Зрительные функции, учитывая малый возраст пациентов, удалось оценить в 48% случаев (n=22). Острота зрения выше 0,05 наблюдалась в 35% (n=16): от 0,5 до 1,0 — 6 глаз, от 0,1 до 0,5–8, от 0,05 до 0,1–2. Острота зрения менее 0,05 была зарегистрирована в 13% (n=6). В 52% (n=24) при обследовании глазного дна в условиях медикаментозного сна патологии ДЗН и МЗ обнаружено не было, в связи с чем предполагаются высокие зрительные функции.

Стоит отметить, что вопрос возможности повторного и многократного подшивания ОА в случаях мультифокального поражения остается дискуссионным, в связи с чем в настоящем исследовании был проведен сравнительный анализ эффективности многопольной БТ с однопольной БТ. Были сформированы статистически однородные группы сравнения по высоте и протяженности опухолевого очага, его локализации, возрасту пациентов на момент проведения лечения, срокам наблюдения, предшествующей СИАХТ и видам используемых для облучения ОА. В результате стандартизации группа многопольной БТ составила 33 пациента (35 глаз — 78 опухолевых очагов), а группа однопольной БТ — 60 пациентов (60 глаз — 60 опухолевых очагов) (табл. 1).

Таблица 1. Основные показатели в стандартизированных группах сравнения

Критерий	Многопольная БТ	Однопольная БТ	p
	(n=78)	(n=60)	
Ср. высота опухоли, мм (диапазон)	2,6 (0,7-6,3)	2,7 (1,0-7,5)	0,91*
Ср. протяженность опухоли, мм (диапазон)	6,0 (2,8-12,3)	6,0 (2,0-12,0)	0,71*
Локализация опухоли (центральная/периферическая)	18/60	19/41	0,26**
Ср. срок наблюдения, мес (диапазон)	48,5 (3-107)	40,8 (3-100)	0,1*
Ср. возраст на момент лечения, мес(диапазон)	26,2 (6-65)	25,5 (4-109)	0,187*
Предшествующая СИАХТ (наличие/отсутствие)	41/37	30/30	0,76**
Ср. срок от СИАХТ до БТ, мес (диапазон)	8,3 (1-35)	10,5 (1-48)	0,78*
Вид ОА (рутениевый/стронциевый)	66/12	44/16	0,1**

Примечание. Статистически достоверная разница между группами отсутствует, если $p > 0,05$; СИАХТ — селективная интраартериальная химиотерапия; * уровень значимости, рассчитанный по критерию Манна–Уитни (U-тест); ** уровень значимости, рассчитанный по критерию χ^2 .

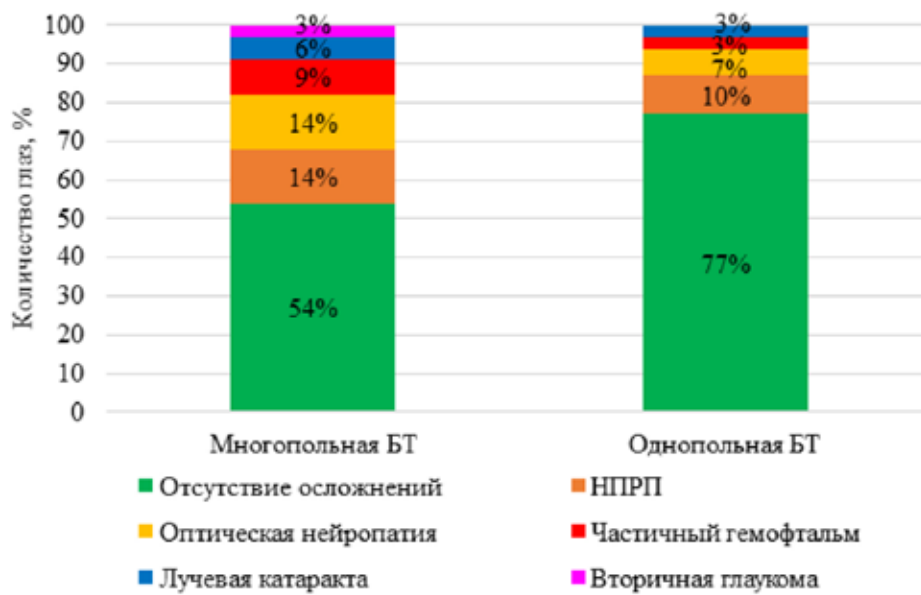


Рис. 3. Процентное распределение постлучевых осложнений в группах многопольной и однопольной БТ

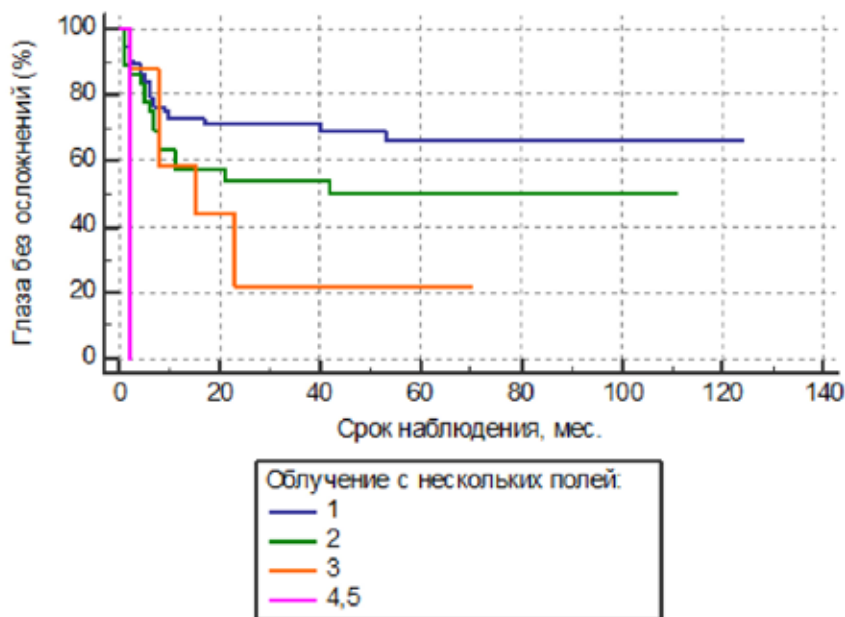


Рис. 4. Влияние кратности облучения на риск развития постлучевых осложнений

В группе многополюсной БТ полная регрессия опухоли была достигнута в 68% случаев ($n=53$), частичная регрессия — в 26% ($n=20$), продолженный рост — в 6% ($n=5$); в группе однополюсной БТ полная регрессия опухоли наблюдалась в 70% ($n=42$), частичная регрессия — в 30% ($n=18$), продолженный рост опухоли не зарегистрирован. Таким образом, локальный контроль над опухолью при облучении с одного поля составил 100% в сравнении с облучением с нескольких полей, где локальный контроль был достигнут в 94% случаев, что не имело статистически значимых различий ($p=0,128$ по критерию χ^2).

В группе многополюсной БТ средний срок регрессии опухоли составил 4,1 мес, а в группе однополюсной БТ — 4,9 мес, что не имело статистически значимых различий ($p=0,079$, U-тест). Кроме того, в группах сравнительного анализа была проведена оценка типов регрессии опухоли, которая также не имела статистически значимых различий ($p=0,126$ по критерию χ^2): в группе многополюсной БТ I тип регрессии наблюдался в 12% ($n=9$), II — 4% ($n=3$), III — 15% ($n=12$), IV — 63% ($n=49$); в группе однополюсной БТ I тип регрессии составил 7% ($n=4$), II — 5% ($n=3$), III — 18% ($n=11$), IV — 70% ($n=42$), в случае продолженного роста опухоли тип регрессии не оценивался.

Радиониндуцированные осложнения в группе многополюсной БТ были зафиксированы в 46% случаев ($n=16$), в группе однополюсной БТ — в 23% случаев ($n=14$) (рис. 3).

В результате было показано, что в группе многополюсной БТ постлучевые осложнения встречались статистически достоверно чаще, чем в группе однополюсной БТ ($p=0,02$ по критерию χ^2). При этом статистически достоверной разницы в сроке возникновения постлучевых осложнений после окончания лечения в группах сравнения не было ($p=0,356$, U-тест): 4,7 мес — в группе многополюсной БТ и 4,25 мес — в группе однополюсной БТ.

Дополнительно была проведена оценка влияния кратности облучения на риск развития постлучевых осложнений. Методом Каплана—Мейера было статистически достоверно показано, что риск развития постлучевых осложнений возрастает с кратностью облучений ($p=0,0005$) (рис. 4).

При проведении сравнительного анализа сохранности глаз в каждой из групп статистически значимые различия не выявлены ($p=0,16$ по точному критерию Фишера): в группе многополюсной БТ было удалено 6 глаз (17%), в группе однополюсной БТ энуклеация была проведена у 4 пациентов (7%) по причине прогрессии опухоли ($n=3$) и развития осложнений ($n=1$).

Обсуждение

Метод БТ прочно вошел в клиническую практику с середины XX в. Тем не менее, эффективность БТ при облучении очагов РБ с одного поля, по данным разных авторов, находится в широком диапазоне: от 33,7 до 100% [3, 6, 14–17]. Такой разброс данных, по нашему мнению, объясняется используемыми средними апикальными и склеральными дозами. Так, в исследовании Schueler A.O. сообщается об эффективности БТ в 94% случаев при средней апикальной и склеральной дозе для Ru-106 138 Гр и 419 Гр соответственно [17]. По данным Саакян С.В., эффективность БТ составляет 93,3% при средних дозах на вершину опухоли 107,4 Гр и на склере — 504,4 Гр [6]. В отличие от этих данных, в работах Abouzeid H. и Murakami N. отмечается низкая эффективность БТ РБ, составляющая 33,7–59%, что, обусловлено снижением средней апикальной и склеральной дозы до 47,4–51,7 Гр и 153–162,3 Гр соответственно [14, 15]. Полученные в нашем исследовании показатели эффективности многополюсной БТ, составляющие 92%, при средних апикальных и склеральных дозах для рутениевых ОА 90 Гр и 340 Гр соответственно, сопоставимы с данными Schueler A.O. и Саакян С.В. Отсутствие статистически значимых различий по эффективности многополюсной и однополюсной БТ дополнительно подтверждается результатами проведенного в нашем исследовании сравнительного анализа.

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению больных РБ при использовании Sr-90 апикальная доза должна составлять не менее 120 Гр [18]. В нашем исследовании поглощенная доза облучения на вершину опухоли составила в среднем 174 Гр. Следует отметить, что в настоящее время используемые апикальные дозы для стронциевых ОА снижены и находятся в диапазоне 130–150 Гр.

По данным литературных источников, среди постлучевых осложнений, ассоциированных с применением Ru-106, наиболее часто встречаются следующие: гемофтальм различной степени выраженности (15–45%), непролиферативная ретинопатия (19–20,7%), пролиферативная ретинопатия (2,4–6,7%), экссудативная отслойка сетчатки (2–17,1%), оптическая нейропатия (10,7–11%), заднекапсулярная катаракта (3–25,6%), рубец радужки (2,2%) [3, 6, 14, 15, 17]. Полученные нами данные коррелируют с данными литературы, однако в нашем исследовании зарегистрирован достаточно высокий суммарный процент осложнений (48%). Кроме того, при проведении сравнительного анализа процент осложнений в группе многополюсной БТ был

статистически достоверно выше, чем в группе однополюсной БТ, что объясняется присутствием достоверных факторов риска развития постлучевых осложнений, выявленных нами ранее: центральная локализация опухоли и склеральная доза более 626 Гр, поглощенная тканями многократно либо суммарно [8].

Оценка зрительных функций после проведения БТ представлена в единичных исследованиях, что объясняется возрастом пациентов и спецификой заболевания. Так, острота зрения выше 0,05 составляет, по данным разных авторов, 62–70%, а счет пальцев у лица/движение руки наблюдаются в 29–30% случаев [19–21]. В нашем исследовании, несмотря на тяжесть пролеченных глаз, зрительные функции удалось сохранить в 87% случаев, что является дополнительным подтверждением безопасности проведения многополюсного облучения.

Наиболее важную роль в оценке эффективности проведенного лечения играет процент сохраненных глаз, который при однополюсном облучении, по данным литературы, составляет 58,7–94% [14, 15, 17]. Однако, по результатам Саакян С.В., у ряда детей с РБ после двукратной и у всех пациентов после трехкратной БТ глаза были удалены ввиду развития субатрофии глазного яблока [22]. В нашем исследовании сохранить глаза удалось в 87% случаев, при этом единственные глаза сохранены в 90%, что коррелирует с результатами однополюсной БТ по данным литературы. При этом было показано, что кратность облучений закономерно оказывает влияние на риск развития постлучевых осложнений. Следует отметить, что при проведении сравнительного анализа статистических различий в органосохраняющей эффективности многополюсной и однополюсной БТ не выявлено.

Выводы

Многополюсная БТ показала высокую эффективность (92%) и относительную безопасность в лечении пациентов с мультифокальной РБ. В результате проведенного анализа было показано, что многополюсная БТ в сравнении с однополюсной БТ позволяет достичь сопоставимого уровня локального контроля над опухолью при закономерно большем числе постлучевых осложнений, что достоверно не оказывает влияния на органосохраняющую эффективность проводимого лечения.

Вклад авторов:

Котова Е.С., Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Яровая В.А. — разработка концепции и дизайна статьи;

Котова Е.С. — сбор и анализ данных;
Котова Е.С. — обзор публикаций по теме статьи;

Котова Е.С. — подготовка текста и списка литературы;

Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л. — научное редактирование статьи;

Котова Е.С., Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Яровая В.А. — общая ответственность.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горюцова О.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Современные возможности органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой // Онкопедиатрия. 2018;5(3):175–187 [Gorvtsova OV, Ushakova TL, Polyakov VG. Modern Possibilities of Organ-Preserving Treatment in Children with Intraocular Retinoblastoma // Onkopediatriya. 2018;5(3):175–187 (In Russ.)]. doi:10.15690/onco.v5i3.1935
2. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы // Российский офтальмологический журнал. 2008;1(1):33–38 [Saakyan SV. Sovremennye podkhody k lecheniyu retinoblastomy // Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal. 2008;1(1):33–38 (In Russ.)].
3. Яровой А.А., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С. и др. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме // Офтальмохирургия. 2016;(1):52–58 doi:10.25276/0235-4160-2016-1-52-58 [Yarovoy AA, Bulgakova ES, Krivoviyaz OS et al. The efficiency of plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma // Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2016;(1):52–58 (In Russ.)]. doi:10.25276/0235-4160-2016-1-52-58
4. Moore RF, Stallard HB, Milner JG. Retinal gliomata treated by radon seeds // Br. J. Ophthalmol. 1931;15(12):673–696. doi:10.1136/bjo.15.12.673
5. Яровой А.А., Кривовяз О.С., Горюцова О.В. и др. Роль локальных методов в системе органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2015;26(2):15–22 [Yarovoy AA, Krivoviyaz OS, Gorvtsova OV et al. The role of local methods in the organ-preserving treatment of intraocular retinoblastoma // Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN. 2015;26(2):15–22 (In Russ.)].
6. Саакян С.В., Вальский В.В. Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы // Альманах клинической медицины. 2018;46(2):132–136 doi:10.18786/2072-0505-2018-46-2-132-136 [Saakyan SV, Valskiy VV. Effectiveness of brachytherapy in the combination treatment of retinoblastoma // Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2018;46(2):132–136 (In Russ.)]. doi:10.18786/2072-0505-2018-46-2-132-136
7. Simpson ER, Gallie B, Laperriere N et al. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque

- brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma // Brachytherapy. 2014;13(1):1–14. doi:10.1016/j.brachy.2013.11.008
8. Яровой А.А., Яровая В.А., Котова Е.С. и др. Брахи-терапия ретинобластомы: результаты 13 лет применения // Злокачественные опухоли. 2021;11(2):5–12 doi:10.18027/2224-5057-2021-11-2-5-12 [Yarovy AA, Yarovaya VA, Kotova ES et al. Brachytherapy for retinoblastoma: a 13 year experience // Zlokachestvennyye opukholi. 2021;11(2):5–12 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-2-5-12
 9. Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. и др. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии // Офтальмохирургия. 2014;(1):79–84 [Yarovy AA, Ushakova T.L., Polyakov V.G et al. Results of local treatment of retinoblastoma after polychemotherapy // Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2014;(1):79–84 (In Russ.)].
 10. Dunphy EB. The story of retinoblastoma // Trans Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 1964;68):249–264.
 11. Яровой А.А., Клеянкина С.С., Зубарева С.А. и др. Ретробульбарная инфузионная терапия интраокулярных осложнений локального лечения ретинобластомы // Российская детская офтальмология. 2020(2):26–30 doi:10.25276/2307-6658-2020-2-26-30 [Yarovy AA, Kleyankina S.S, Zubareva S.A et al. Retrobulbar Infusion Therapy of Intraocular Complications of Local Treatment of Retinoblastoma // Rossiiskaya detckaya oftal'mologiya. 2020(2):26–30 (In Russ.)]. doi:10.25276/2307-6658-2020-2-26-30
 12. Yarovy AA, Ushakova TL, Gorshkov IM et al. Intraocular Surgery with Melphalan Irrigation for Vitreous Hemorrhage in an Only Eye with Retinoblastoma // Eur. J. Ophthalmol. 2016;26(1):17–19. doi:10.5301/ejo.5000683
 13. Яровой А.А., Горшков И.М., Ушакова Т.Л. и др. Хирургическое лечение гемофтальма с одновременной ирригацией мелфалана у пациентов с ретинобластомой // Российская детская офтальмология. 2020(2):20–25 doi:10.25276/2307-6658-2020-2-20-25 [Yarovy AA, Gorshkov IM, Ushakova TL et al. Surgical Treatment with Simultaneous Melphalan Irrigation for Vitreous Haemorrhage in Patients with Retinoblastoma // Rossiiskaya detckaya oftal'mologiya. 2020(2):20–25 (In Russ.)]. doi:10.25276/2307-6658-2020-2-20-25
 14. Abouzeid H, Moeckli R, Gaillard M-C et al. 106Ruthenium Brachytherapy for Retinoblastoma // Int. J. Radiat. Oncol. 2008;71(3):821–828. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.004
 15. Murakami N, Suzuki S, Ito Y et al. 106Ruthenium Plaque Therapy (RPT) for Retinoblastoma // Int. J. Radiat. Oncol. 2012;84(1):59–65. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.002
 16. Schueler AO, Flühs D, Anastassiou G et al. Beta-Ray Brachytherapy of Retinoblastoma: Feasibility of a New Small-Sized Ruthenium-106 Plaque // Ophthalmic Res. 2006;38(1):8–12. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.02.002
 17. Schueler AO, Flühs D, Anastassiou G et al. β -Ray brachytherapy with 106Ru plaques for retinoblastoma // Int. J. Radiat. Oncol. 2006;65(4):1212–1221. doi:10.1159/000088259
 18. Клинические рекомендации: Интраокулярная ретинобластома, 2020 [Электронный ресурс]: <http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/71.pdf> (дата обращения 03.02.2022) [Klinicheskie rekomendatsii: Intraokulyarnaya retinoblastoma. 2020 [Electronic resource]: <http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/71.pdf> (appeal date 03.02.2022) (In Russ.)].
 19. EcheGARAY JJ, Al-Zahrani YA, Singh A. Episcleral brachytherapy for retinoblastoma // Br. J. Ophthalmol. 2020;104(2):208–213. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-313985
 20. Shields CL, Shields JA, De Potter P et al. Plaque Radiotherapy in the Management of Retinoblastoma // Ophthalmology. 1993;100(2):216–224. doi:10.1016/j.optha.2006.04.032
 21. Sohajda Z, Damjanovich J, Bardi E et al. Combined Local Treatment and Chemotherapy in the Management of Bilateral Retinoblastomas in Hungary // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2006;28(6):399–401. doi:10.1097/00043426-200606000-00016
 22. Саакян С.В., Вальский В.В., Иванова О.А. Роль брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы // Съезд офтальмологов России, 10-й Сб. науч. мат. 2015):214 [Saakyan SV, Val'skii VV, Ivanova OA. Rol' brakhiterapii v kompleksnom lechenii retinoblastomy // S»ezd oftal'mologov Rossii, 10-i Sb. nauch. mat. 2015. S. 214 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 23.02.2022 г.

*E.S. Kotova¹, A.A. Yarovy¹, A.V. Golanov²,
T.L. Ushakova^{3,4}, V.A. Yarovaya¹*

Multifield brachytherapy for multifocal retinoblastoma

- ¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow
- ² The N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery of the Russian Academy of Medical Sciences, (the Business Center of Neurosurgery), Moscow
- ³ Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
- ⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Multifocal retinoblastoma (RB) is the most severe course variant of this disease, the incidence among patients with binocular RB is 67–70%. Despite the high rates occurrence of this form in clinical practice, there is no information in the literature about the efficacy of its treatment using brachytherapy (BT) and various modifications (multifield BT, simultaneous using of two plaques). The safety of repeated irradiation is unexplored.

The aim of the study is to evaluate the efficacy of multifield BT in the treatment of multifocal RB.

Materials and methods: in the period from 2007 to 2021 BT was used as a local treatment for RB in 136 patients (146 eyes), among them 42 patients (46 eyes — 106 tumors) with multifocal RB were treated by multifield BT. The mean age at the time of treatment was 26.8 months (range, 6–67 months). Irradiation was performed in the following variants: from two fields — 36 eyes, from three fields — 8 eyes, from four fields — 1 eye, from five fields — 1 eye. BT with simultaneous using of two plaques in different parts of the fundus was performed in 6 patients (6 eyes), BT with sequential displacement plaque to the neighbouring or the opposite zone — in 15 patients (15 eyes).

Results: complete tumor regression was achieved in 70% (n=74), partial tumor regression — in 22% (n=23). Progressive disease was observed in 7% (n=8), tumor recurrence in 4 months after BT — in 1% (n=1). Local control of the tumor was achieved in 92% of cases. The only eyes were preserved in 90% of cases. BT-related complications were observed in 48% of cases (22 eyes) with mean follow-up 55 months (range, 3–157 months). A comparative analysis efficacy of multifield BT and single-field BT was performed additionally, as a result

was shown that multifield BT allows to achieve a comparable tumor local control (94%; p=0.128) with a clearly greater number of BT-related complications (46%; p=0.02), which does not significantly affect the eye-retention rate of the treatment (83%; p=0.16).

Conclusion: multifield BT has shown high efficacy and relative safety in the treatment of patients with multifocal RB.

Key words: multifocal retinoblastoma, multifield brachytherapy, ¹⁰⁶Ru, ⁹⁰Sr

Сведения об авторах

Котова Елена Сергеевна, врач-офтальмолог, аспирант ФГАУ «НМИЦ МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59А. elenkotenko@gmail.com

Яровой Андрей Александрович, д-р мед. наук, зав. отделом офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ МНТК “Микрохирургия глаза”» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59А. yarovoyaa@yandex.ru

Голанов Андрей Владимирович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением радиохирургии и радиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, Москва, 1-й Тверской-Ямской переулок, 13/5, Golanov@nsi.ru

Ушакова Татьяна Леонидовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. 115478, Москва, Каширское шоссе 23, 125993, ushtat07@mail.ru

Яровая Вера Андреевна, канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ МНТК “Микрохирургия глаза” им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59А. verandreevna@gmail.com

Kotova Elena, Ophthalmologist, PhD fellow, Department of Ophthalmology and Radiology, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59A Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, 127486, Russia, elenkotenko@gmail.com

Yarovoy Andrey, MD, PhD, Head of the Department of Ophthalmology and Radiology, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59A Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, 127486, Russia, yarovoyaa@yandex.ru

Golanov Andrey, MD, PhD, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of Radiosurgery and Radiotherapy Department with a day hospital at the N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery of the Russian Academy of Medical Sciences, 13/5 1st Tverskaya-Yamskoy lane, Moscow, 125047, Russia, Golanov@nsi.ru

Ushakova Tatyana, MD, PhD, leading researcher Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 125993, Russia, ushtat07@mail.ru

Yarovaya Vera, Cand. Med. Sci., Ophthalmologist, Department of Ophthalmology and Radiology, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59A Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, 127486, Russia, verandreevna@gmail.com

А.А. Беликова, В.А. Герасимов, А.Д. Каприн, П.В. Даценко

Варианты буста после облучения всего объема головного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого и раком молочной железы

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава РФ, Москва

Цель. Поиск оптимальных сроков для проведения буста, изучение уровня используемых доз и количества облучаемых метастазов.

Материалы и методы. У 47 пациентов с немелкоклеточным раком легкого ($n=20$) и раком молочной железы ($n=27$) после облучения всего объема головного мозга (WBRT) при его метастатическом поражении в различные сроки после окончания WBRT с января 2014 г. проведен буст (SRS). Предписанная доза при использовании позднего буста колебалась от 10 до 22 Гр с медианой 15 Гр, для стандартного буста сразу после окончания WBRT — от 6 до 12 Гр с медианой 12 Гр.

В группе с поздним бустом зафиксировано значимо большее число метастазов в головной мозг ($r=0,454$; $p=0,001$), реже отмечен солитарный характер поражения ($r=0,728$; $p<0,0001$) по сравнению со стандартным бустом. Объем опухолевой массы при первичном поражении в двух группах был сопоставим ($r=0,072$; $p=0,632$).

Результаты. На декабрь 2021 г. умерло 40 пациентов (85,1%), при этом от прогрессирования в ЦНС, по нашим данным, только 48,9%. После WBRT+SRS локальное прогрессирование (рост в зоне буста) отмечено у 18 пациентов (38,3%), дистантное (появление новых очагов или канцероматоз) — в 63,8%. Нередко больные имели сочетанный характер поражения.

В результате длительного наблюдения медиана регрессии метастазов в головной мозг после WBRT составила 79,9% (95% CI: 70,7–83,2). Столь серьезное сокращение опухолевой массы позволило подводить при проведении позднего буста дозы в диапазоне от 15 до 20 Гр. Число радиохирургических зон составило от 1 до 15 с медианой 4 (95% CI: 2,5–5,0), против от 1 до 4 зон с медианой 1 (95% CI: 1–1) — при стандартном бусте.

Медиана локального прогрессирования при позднем бусте составила 40,7 мес (95% CI: 26,3–55,2), местный рецидив зарегистрирован у 7 из 30 пациентов (23,3%), при стандартном бусте — только 18,0 мес ($p=0,001$).

Медиана локального прогрессирования при уровне дозы ≥ 15 Гр составила 40,7 мес (95% CI: 38,6–42,9), местный рецидив зарегистрирован только у 4 из 26 пациентов (15,4%), при меньшем уровне дозы — 18,0 мес ($p<0,0001$), рост в зоне буста отмечен у 14 из 21 пациента (66,7%). Регрессионная модель выживаемости Кокса выделила два наиболее значимых фактора, влияющих на развитие рецидива в зоне позднего буста. Этими предикторами стали уровень дозы ≥ 15 Гр (OR=0,053; $p=0,015$) и объем опухолевой массы (V_{bust}) <10 см³ (OR=0,154; $p=0,006$).

Улучшение локального контроля в зоне буста не влияло на показатели общей выживаемости в группах со стандартным и поздним бустом ($p=0,560$) и частоту дистантного прогрессирования в ЦНС ($p=0,476$).

Заключение. Поздний буст может применяться при множественном (от 4 до 10) метастатическом поражении головного мозга или при олигометастазах, по размерам не соответствующим критериям радиохирургического лечения.

Максимальная дозовая нагрузка с помощью позднего буста целесообразна только у пациентов с отсутствием экстракраниальных метастазов или с контролируемым на фоне лекарственной терапии метастатическим процессом.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, лучевая терапия, поздний буст

Введение

В обновленной версии Кокрановского обзора (май 2017) оценена эффективность лучевой терапии на весь объем головного мозга (WBRT) с последующим бустом (SRS) по сравнению с WBRT при единичных или множественных метастазах любой нозологической формы рака. Из двенадцати статей лишь четыре (три полных статьи и одна аннотация) соответствовали критериям включения, остальные восемь исключены по различным причинам [1].

Исследование Chougule P.B. (2000), представленное в виде аннотации, включило 109 пациентов, рандомизированных на группы WBRT, WBRT+SRS и SRS. Местный контроль в группе WBRT+SRS составил 91% по сравнению с 62% в группе WBRT без предоставления достоверных значений [2].

Группой RTOG в крупном рандомизированном исследовании при наличии олигометастазов в головной мозг (до 3 образований с максимальным диаметром до 4 см) проводили только лучевую терапию на весь объем головного мозга или WBRT с последующим бустом. Из исследования исключены пациенты с индексом Карновского (KPS) ниже 70% и с отсутствием данных о локальном первичном статусе, экстракраниальном контроле. Допускалась хирургическая резекция на первом этапе. После телефонного звонка в штаб-квартиру RTOG подходящие для исследования пациенты были рандомизированы компьютерным методом. С января 1996 г. по июнь 2001 г. пролечен 331 пациент в 55 участвующих учреждениях — 167 с WBRT+SRS и 164 с WBRT. На первом этапе у всех проводилось облучение всего объема головного мозга с дозой 2,5 Гр за 15 фракций до СОД 37,5 Гр. Радиохирургический буст проведен в течение недели после окончания WBRT. Дозы, в соответствии с предписаниями RTOG для метастазов до 2,0 см в диаметре составили 24 Гр; метастазов от 2 до 3 см — 18 Гр; от 3 см до 4 см — 15 Гр [3].

Прогрессирование определялось как увеличение в размерах по данным МРТ любого из имевшихся метастазов, появление новых внутричерепных очагов или стабилизация с ухудшением неврологического статуса. Повторное появление опухоли после констатации полного эффекта трактовалось как местный рецидив. Не было выявлено различий в летальности, связанной с нарастанием неврологического дефицита, между двумя группами. Выживаемость не отличалась по критерию методики лечения, максимального размера и числа внутричерепных метастазов. WBRT+SRS имела преимущество при солитарных метастазах и размере очага более 2 см. Однофакторный анализ показал, что в группе WBRT+SRS (метастазы только в головной мозг) отмечены преимущества в выживаемости (медиана выживаемости (MS) 6,5 против 4,9 мес, $p=0,0393$) и лучшие функциональные показатели в течение 6 мес наблюдения по сравнению с только WBRT ($p=0,03$). Гистологические подтипы (плоскоклеточный или мелкоклеточный рак), характерные для пациентов с раком легкого, имели более длительную выживаемость в группе WBRT+SRS по сравнению с контрольной группой (медиана выживания 5,9 мес против

3,9 мес), в том числе и по данным многомерного анализа ($p=0,0121$). Не отмечено существенных различий между группами WBRT и WBRT+SRS по медиане внутричерепного прогрессирования ($p=0,1278$), однако у значимой части пациентов не удалось провести МРТ-контроль для оценки этого показателя (57 и 60 случаев в группах WBRT и WBRT+SRS соответственно). Итоговый обзор показал лучший контроль через 1 год над внутричерепными метастазами в группе WBRT+SRS (82% против 71%; $p=0,01$). По данным многофакторного анализа риск развития местного рецидива был на 43% выше при использовании одной WBRT ($p=0,0021$). Увеличение дозы SRS не влияло на местный контроль в группе WBRT+SRS [3].

El Gantery M.M. (2014) сравнил результаты WBRT+SRS ($n=21$) с WBRT ($n=21$) и SRS ($n=18$) соответственно. У пациентов с разными нозологическими формами рака в возрасте до 70 лет, с KPS $\geq 70\%$ и с 1-3 метастазами в мозг менее 4 см оценивались общая выживаемость, местный контроль. Облучение всего объема головного мозга проводилось с дозой 3 Гр, подведенной за 10 фракций до СОД 30 Гр. В группе с бустом радиохирургическая доза варьировалась от 14 до 20 Гр (медиана=14 Гр), в группе только SRS — от 18 до 20 Гр (медиана=20 Гр). Выбор дозы зависел от размера, количества метастазов и их близости к критическим структурам. В целом, не было отличий в 6- и 12-месячной выживаемости. Однако анализ в подгруппах показал, что после WBRT+SRS при метастазах диаметром менее 3 см MS составила 15 мес против 5 мес при одном WBRT ($p=0,002$). Пациенты с контролируемым онкологическим заболеванием имели лучшую MS после WBRT+SRS (12 мес против 5,5 мес; $p=0,027$). Местный контроль составил 42,9% против 19% и 22,2% в группах WBRT+SRS, WBRT и SRS ($p=0,04$), а медиана безрецидивной выживаемости (RFS) — 12, 6 и 3 мес соответственно ($p=0,004$) [4].

Kondziolka D. (1999) у больных с 2–4 метастазами в головной мозг размерами менее 25 мм выявил значимое преимущество в группе WBRT+SRS ($n=13$ против $n=14$ с WBRT) по критерию местного контроля. В связи с этим исследование было приостановлено после промежуточного анализа результатов лечения 27 пациентов с разными нозологическими формами рака [5].

В двух рандомизированных исследованиях при метастатическом поражении головного мозга мелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) было показано, что WBRT+SRS значительно увеличивает время до внутричерепного прогрессирования ($p=0,0005$ и $p<0,00001$ соответственно) по сравнению с одной SRS, при этом существенно

не влияя на показатели общей выживаемости ($p=0,71$ и $0,54$) [6].

Термин поздний (отсроченный) буст не является общепринятым, работ, посвященных его использованию при метастазах в головной мозг, мы не встретили.

Изучение радиохирургических подходов у пациентов с большим объемом первичной опухолевой массы в веществе головного мозга актуально. Ее значимое сокращение после WBRT в отсроченные сроки наблюдения технически позволяет использовать буст с высоким уровнем дозы. Целесообразность таких подходов, оптимальные сроки проведения отсроченного буста, изучение уровня используемых доз и количества облучаемых метастазов рассматриваются в данной работе.

Материалы и методы

В отделе лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена с января 2014 г. из 128 пациентов с метастатическим поражением головного мозга у 47 (36,7%) в различные сроки после окончания WBRT проведен буст на визуализируемые внутричерепные метастазы или послеоперационную полость. Рак молочной железы диагностирован у 27 (57,4%), НМРЛ — у 20 (42,6%) больных. У всех больных оценен функциональный статус по шкале Карновского (KPS), как до микрохирургического вмешательства или терапии дексаметазоном на максимально низком уровне, так и перед началом лучевой терапии.

Микрохирургическое вмешательство при наличии симптомных метастазов проведено у 20 (42,6%) из 47 пациентов. Химиотерапия одной линии до WBRT осуществлена у 20 (42,6%), 2-х линий — у 9 (19,1%), нескольких линий — у 5 (10,6%), не проводилась — у 13 (27,7%) пациентов соответственно. После WBRT специальное лекарственное лечение продолжено у 38 (80,9%) пациентов, таргетная терапия на различных этапах использована у 22 (46,8%) больных.

Не контролируемый местный процесс (не проведена операция на первичном очаге или зафиксирован местный продолженный рост) диагностирован у 10 (21,7%) пациентов.

Солитарный характер поражения головного мозга отмечен в 25,5%, олигометастазы — в 14,9%, множественные — в 59,6% соответственно (от 4 до 10 — в 40,4%, а от 11 до 36 — в 17,0%). Количество метастазов колебалось от 1 до 36 с медианой 4 (95% CI: 3-6). Объем метастатического поражения головного мозга колебался от 2,48 см³ до 66,37 см³ с медианой 16,25 (95% CI: 12,97–21,52), при этом у 5 он был более 40 см³.

Не контролируемый экстракраниальный процесс отмечен в 17%, контролируемый — в 38,3%, отсутствие экстракраниальных метастазов — в 44,7%. Факт метастатического поражения печени зафиксирован у 10,6% пациентов, легких — у 17% соответственно.

Функциональный статус до начала лечения на максимально низком уровне у 21,3% пациентов соответствовал 60 и менее баллов по критериям KPS, перед началом WBRT только у 6,4% соответственно.

Факт канцероматоза мозговых оболочек зафиксирован у 10,6% больных, дислокация срединных структур колебалась от 0 до 15 мм со средним значением 2,09 мм (95% CI: 1,13–3,17).

При облучении всего объема головного мозга у всех пациентов использована предписанная доза 3 Гр, программа лечения за 10 фракций до СОД 30 Гр осуществлена у 68,1%, за 12 фракций до СОД 36 Гр — у 31,9% соответственно. В последующем у всех 47 пациентов был использован буст. Непосредственно после окончания WBRT он был применен у 17 пациентов (36,2%), в отдаленные сроки (отсроченный буст) — у 30 (63,8%) соответственно. Время для позднего буста колебалась от 2,76 до 20,76 мес после начала WBRT со средним значением 9,37 мес (95% CI: 7,2–11,7).

Планируемый объем облучения WBRT определялся как:

- GTV (gross tumor volume) — основной объем опухоли, обязательно проводилось оконтуривание всех метастазов;
- CTV (clinical target volume) — клинический объем мишени, включающий весь объем головного мозга по внутренним костным структурам, при этом $GTV < CTV$;
- PTV (planning target volume): при наличии канцероматоза мозговых оболочек CTV плюс 5 мм для захвата зоны поражения;
- 90% объема CTV должна была быть покрыть V90 (2,7 Гр).

Планируемый объем буста определялся как:

- GTV (gross tumor volume) — основной объем остаточной опухоли (метастазов) или послеоперационной полости;
- CTV (clinical target volume) — $GTV + \text{отступ}$ при лечении на аппарате Кибер Нож 1 мм, на линейных ускорителях 2 мм;
- предписанная доза рассчитывалась по стандартам радиохирургического лечения, облучение за 1 фракцию проведено у 40 пациентов (85,1%), за 2 фракции — у 3 пациентов (6,4%), за 3 фракции — у 4 пациентов (6,5%) соответственно.

Из 30 пациентов с поздним (отсроченным) бустом сокращение объема метастазов в головной мозг по сравнению с объемом опухолевой массы до WBRT было значимым со средним показателем 68,1% (95% CI: 56,7–76,9). Ни в одном случае не отмечено появление новых дистантных метастазов в головном мозге.

Для анализа результатов лечения использовались регрессионная модель выживаемости Кокса и метод Каплан—Мейера, корреляционный анализ. Изучение результатов выполнялось с помощью пакета программ “IBM SPSS Statistics” (20 версия). Различия между кривыми Каплана—Мейера определялись с использованием лог-рангового критерия (одномерный анализ), прогностические факторы считались значимыми при $p < 0,05$. Многофакторный анализ проводился с помощью модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса), в него были включены предикторы, которые оказались значимыми при монофакторном анализе ($p < 0,05$), так и прочие параметрические и непараметрические переменные. В модели пропорциональных рисков Exp(B) отражает изменение отношения шансов (odds ratio, OR или relative risk, RR) при изменении предиктора на единицу измерения, значимость определяется при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

На декабрь 2021 г. умерло 40 пациентов (85,1%), при этом от прогрессирования в ЦНС, по нашим данным, только 48,9%. После WBRT+SRS локальное прогрессирование (рост в зоне буста) отмечено у 18 пациентов (38,3%), дистантное (появление новых очагов или кан-

цероматоз) — в 63,8%. Нередко больные имели сочетанный характер поражения.

Варианты буста после WBRT.

В группе с поздним бустом зафиксировано значимо большее число метастазов в головной мозг ($r=0,454$; $p=0,001$), реже отмечен солитарный характер поражения ($r=0,728$; $p<0,0001$) по сравнению со стандартным бустом. Объем опухолевой массы при первичном поражении был сопоставим ($r=0,072$; $p=0,632$).

В группе со стандартным бустом чаще проводилось микрохирургическое вмешательство ($r=0,516$; $p<0,0001$), использовался значительно более низкий уровень дозы ($r=0,726$; $p<0,0001$).

Радиохирургический буст при стандартном лечении проводился в течение недели после окончания WBRT, из 17 пациентов у 13 (76,5%) радиологической мишенью была послеоперационная кистозная полость. С учетом преобладания солитарного характера метастазирования и ранее проведенной операции объем опухолевой массы в группе перед началом WBRT был малым. Объем CTV при этом колебался от 12,4 см³ до 164,0 см³ с медианой 36,7 см³. Поэтому подведение радиохирургической дозы ≥ 15 Гр на столь крупную мишень было сопряжено с высоким риском осложнений. В нашем исследовании средняя доза при использовании стандартного буста составила только 8,9 Гр (95% CI: 6,8–10,96) с медианой 11,4 Гр,

Нами выработан новый подход к проведению буста. Мы проводили его в отдаленные сроки после WBRT. За это время у большей части пациентов отмечалась значимая регрессия опухолевой массы, данные представлены на рис. 1.

В результате длительного наблюдения медиана регрессии метастазов в головной мозг после WBRT составила 79,9% (95% CI: 70,7–83,2). Объем метастазов при этом колебался от 0,252 см³ до 42,177 см³ с медианой 2,4 см³ и средним значением 6,1 см³. Иллюстрация сокращения радиологической мишени при облучении метастазов и послеоперационной полости представлены на рис. 2, 3.

Столь серьезное сокращение опухолевой массы позволило подводить при проведении позднего буста дозы в диапазоне от 15 до 22 Гр. Число радиохирургических мишеней составило от 1 до 15 с медианой 4 (95% CI: 2,5–5,0) против 1–4 зон- при стандартном бусте с медианой 1 (95% CI: 1–1). Данные представлены на рис. 4.

Вторым серьезным преимуществом отсроченного буста является его проведение лишь у тех пациентов, у которых зафиксирован контроль над экстракраниальным метастазированием. С нашей точки зрения, максимальные дозовые нагрузки на метастазы в головной мозг целесообразно давать только при прогнозируемой

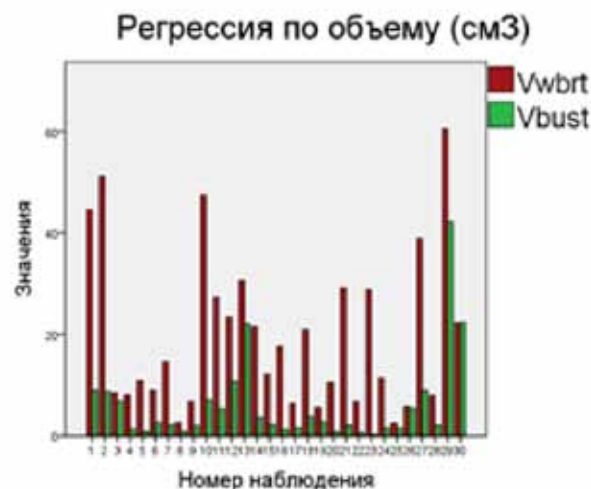


Рис. 1. Регрессия по объему при отсроченном бусте до WBRT и перед началом буста

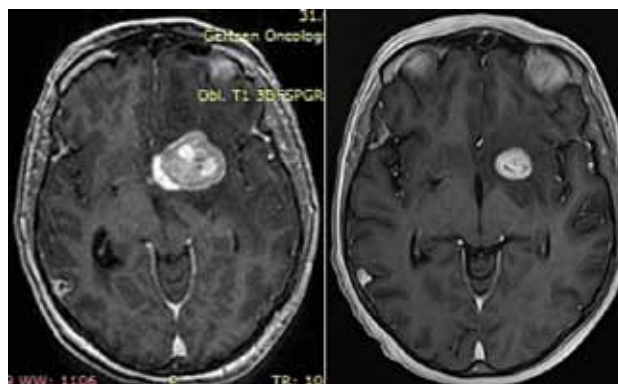


Рис. 2. Сокращение объема олигометастазов с 20,9 см³ до 3,7 см³ через 2,96 мес после WBRT (поздний буст с однократным облучением 2-х образований в дозе 18 Гр)

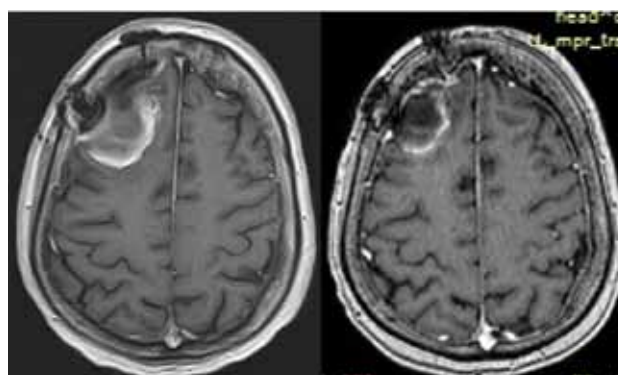


Рис. 3. Сокращение размеров послеоперационной полости с 23,4 см³ до 10,8 см³ через 7,6 мес после WBRT (поздний буст с однократным облучением в дозе 15 Гр)

долгосрочной выживаемости. У больных с прогрессированием онкологического заболевания на фоне нескольких линий химиотерапии, в первую очередь в печени и легких, нет смысла интенсифицировать программу лучевой терапии с высокими дозами SRS, поскольку они быстро погибают от экстракраниального процесса. В нашей работе отсроченный буст проведен у 36,7% пациентов с отсутствием экстракраниальных

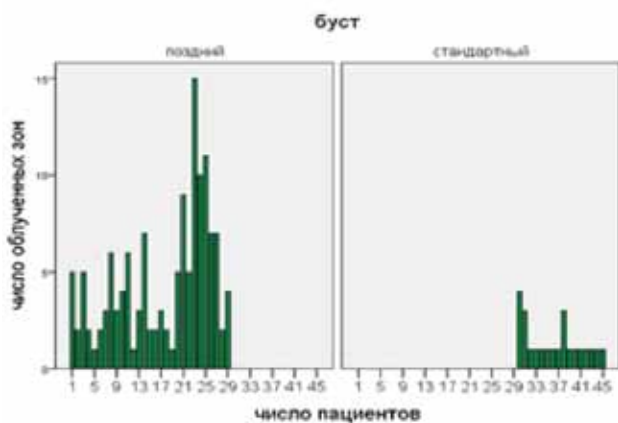


Рис. 4. Количество облученных мишеней при отсроченном и стандартном бусте

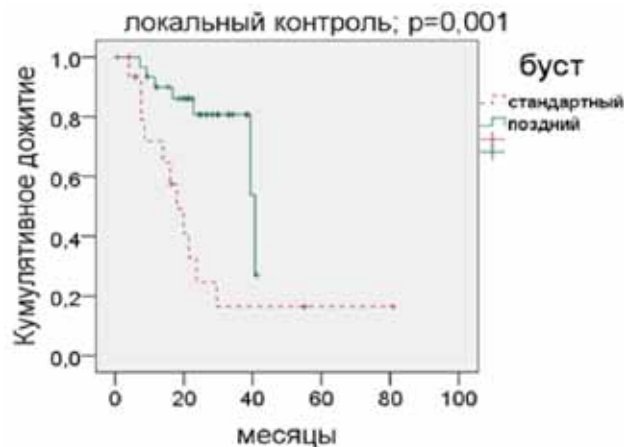


Рис. 5. Выживаемость по критерию локального рецидива при отсроченном и стандартном бусте

метастазов, у 40% — с контролируемым экстракраниальным процессом на фоне лекарственной терапии и только у 23,3% с зафиксированным ростом экстракраниальных метастазов (оставались резервы для лекарственной терапии).

Рецидив в зоне буста. Медиана времени до прогрессирования при отсроченном бусте составила 40,7 мес (95% CI: 26,3–55,2), местный рецидив зарегистрирован у 7 из 30 пациентов (23,3%), при стандартном бусте — только 18,0 мес ($p=0,001$). Кривые дожития по Каплан–Майеру представлены на рис. 5.

Местный рецидив у больных со стандартным бустом отмечен в 64,7% (11 из 17 пациентов). Столь значимые различия были связаны с уровнем дозы при проведении SRS. Предписанная доза при использовании позднего буста колебалась от 10 до 22 Гр с медианой 15 Гр, в то время как для буста непосредственно после окончания WBRT — от 6 до 12 Гр с медианой 12 Гр. Кривые дожития по Каплан–Майеру представлены на рис. 6.

Медиана локального прогрессирования при уровне дозы ≥ 15 Гр составила 40,7 мес (95% CI: 38,6–42,9), местный рецидив зарегистрирован только у 4 из 26 пациентов (15,4%), при меньшем уровне дозы — 18,0 мес ($p<0,0001$), рост в зоне буста отмечен у 14 из 21 пациента (66,7%). Регрессионная модель выживаемости Кокса выделила два наиболее значимых фактора, влияющих на развитие рецидива в зоне позднего буста (7 из 30). Этими предикторами стали уровень дозы ≥ 15 Гр (OR=0,053; $p=0,015$) и объем опухолевой массы (V_{bust}) <10 см³ (OR=0,154; $p=0,006$).

Не отмечено достоверных отличий в зависимости от методики лучевой терапии при проведении буста ($p=0,21$). Медиана локального прогрессирования после радиохирургии за 1 фракцию составила 39,4 мес (95% CI: 27,5–51,3). Местный рецидив диагностирован у 14 из 41

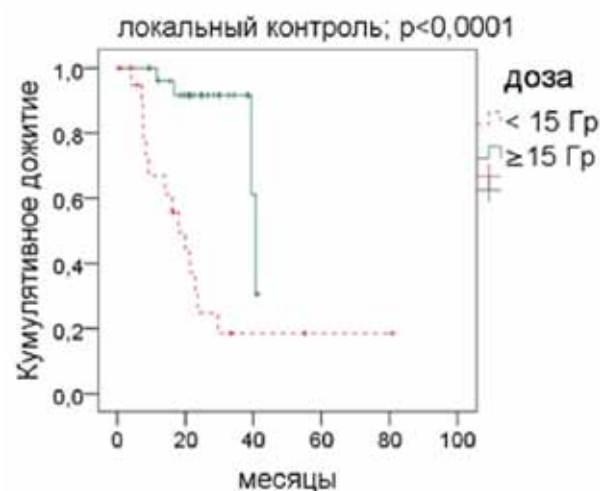


Рис. 6. Выживаемость по критерию локального рецидива в зависимости от уровня предписанной дозы

пациентов (34,1%). При гипофракционном варианте лучевой терапии (2–3 фракции) рост в зоне буста отмечен у 4 из 6 пациентов (66,7%) с медианой локального прогрессирования 21,4 мес. Однако тенденция к росту медианы, возможно, говорит о целесообразности радиохирургических подходов при проведении буста.

Чаще местный рецидив возникает, когда в радиационную мишень входит послеоперационная кистозная полость (10 из 17: 58,8%) с медианой локального прогрессирования 21,4 мес. После облучения только метастазов рост в зоне буста отмечен у 8 из 30 пациентов (26,7%), медиана дожития 39,4 мес ($p=0,045$). Соответственно большее число локальных рецидивов наблюдалось после выполнения микрохирургических вмешательств ($p=0,019$) в зоне послеоперационной полости.

Группа из 30 пациентов с поздним бустом условно разбита на 2 подгруппы. В первую вошли 19 пациентов (63,3%), у которых облучению подвергнуты остаточные метастатические очаги

(отсутствие данных за рост после WBRT). У остальных 11 больных (36,7%) диагностирован минимальный продолженный рост в визуализируемых перед WBRT очагах в процессе динамического наблюдения, при этом ни в одном случае не отмечено появление новых дистантных метастазов. Медиана локального прогрессирования составила 40,7 и 39,4 мес соответственно ($p=0,877$), рост в зоне буста отмечен у 4 (21,1%) и 3 (27,3%) больных в двух рассматриваемых подгруппах. Создается впечатление, что в ряде случаев можно ждать и минимальных признаков локального продолженного роста после облучения всего объема головного мозга. Но для этого необходим тщательный динамический контроль с выполнением МРТ хорошего разрешения (контрастное усиление через 1 мм) каждые 3 мес после WBRT.

Не оказывала влияния на медиану локального прогрессирования нозологическая форма рака (НМРЛ или РМЖ; $p=0,546$). Реже возникал локальный рецидив при наличии мутаций (Her2neu, EGFR, ALK, ROS1), медиана локального прогрессирования составила 40,7 против 23,7 мес в группе без мутаций ($p=0,034$). В то же время использование таргетной/иммунотерапии несет меньшую прогностическую значимость ($p=0,07$).

Обсуждение

Большинство пациентов, у которых достигается контроль над метастазами в головной мозг, умирают не от рецидива в ЦНС, а от системного заболевания [8]. Даже при малых сроках продолжительности жизни локальный контроль позволяет улучшить ее качество. Поэтому целесообразность буста после WBRT не вызывает сомнений. Однако контроль над метастатическими очагами с помощью подведения высоких доз SRS полностью не решает вопрос прогрессирования в ЦНС. Существует проблема дистантного распространения, когда после проведенной WBRT появляются новые (или растут старые) метастатические образования в ткани головного мозга, вне зоны предыдущего буста.

Дистантное прогрессирование вне зоны буста и общая выживаемость. Медиана прогрессирования при отсроченном бусте составила 20,9 мес (95% CI: 14,9-26,9), дистантный рецидив в ЦНС зарегистрирован у 17 из 30 пациентов (56,7%), при стандартном бусте показатель был выше и составил 38,6 мес ($p=0,476$). Кривые дожития по Каплан—Майеру представлены на рис. 7.

Дистантное прогрессирование у больных со стандартным бустом отмечено в 41,2% (7 из 17 пациентов). Тенденцию к улучшению результатов по критерию дистантного прогрессирования

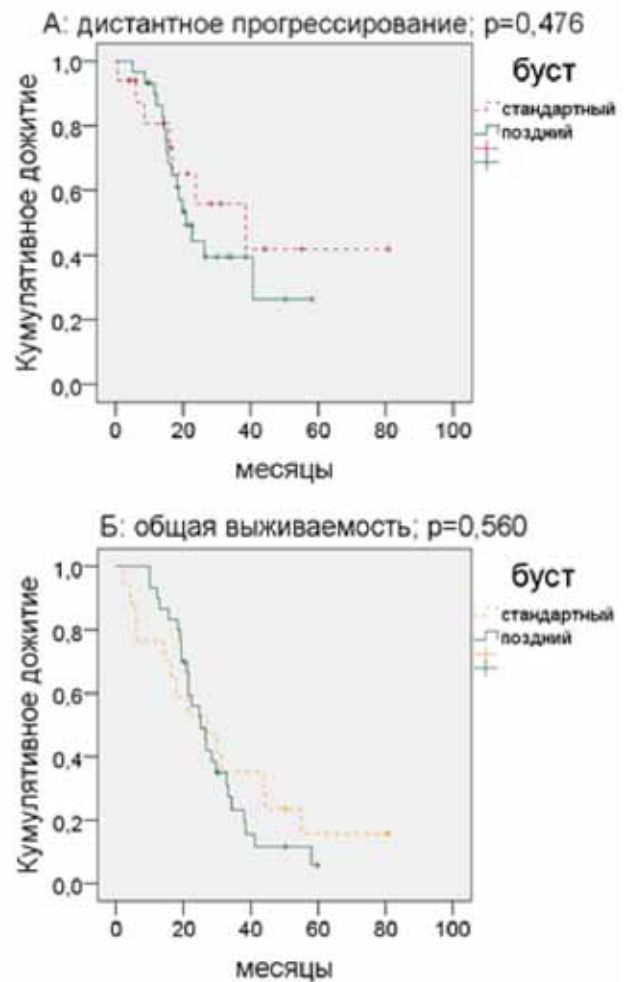


Рис. 7. Дистантное прогрессирование в ЦНС (А) и общая выживаемость (Б) в группах отсроченного и стандартного буста

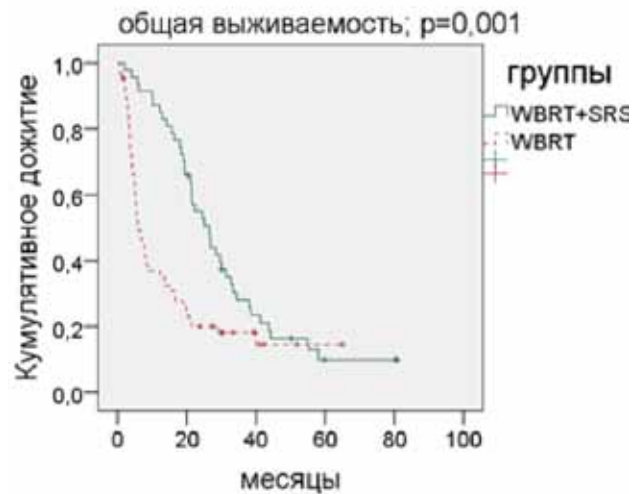


Рис. 8. Общая выживаемость в группах WBRT+SRS и только WBRT

в группе со стандартным бустом объяснить легко, поскольку в ней был значимо меньший уровень распространения до WBRT по критерию количества метастазов. В последующем 17 из 47 пациентов (36,2%; 12 — в группе позднего и 5 в группе стандартного буста) проведен повторный

курс радиохирургии, пяти (10,6%) — два курса. Повторное микрохирургическое вмешательство при продолженном росте выполнено у 3 (6,4%) пациентов.

Медиана общей выживаемости при отсроченном бусте составила 25,0 мес (95% CI: 19,5–30,5), умерло 26 из 30 пациентов (86,7%), при стандартном бусте — показатель был несколько выше и составил 26,8 мес ($p=0,560$), скончалось 14 из 17 больных (82,4%).

Группой RTOG в рандомизированном исследовании отмечено, что общая выживаемость не отличалась по критерию методики лечения (WBRT+SRS и только WBRT) и числа внутречерепных метастазов [3]. Наши данные показали, что улучшение локального контроля в зоне буста не влияет на показатели общей выживаемости в группах со стандартным и поздним бустом.

Однако, при сравнении показателей общей выживаемости в группах WBRT+SRS ($n=47$) и только WBRT ($n=66$) без учета пациентов высокой степени риска летального исхода по шкале прогноза краткосрочной выживаемости, которые погибают в течение 3 мес [7], получены достоверные различия. Медиана общей выживаемости в группе WBRT+SRS составила 26,5 мес (95% CI: 20,7–32,4), умерло 40 из 47 пациентов (85,1%), при WBRT — только 6,1 мес ($p=0,001$), скончалось 54 из 66 больных (82,8%). Кривые дожития по Каплан—Майеру представлены на рис. 8.

В целом, локальный контроль при метастатическом поражении головного мозга важная задача в нейрорадиологии. Использование буста после WBRT в любые временные сроки повышает сроки жизни пациентов с метастатическим поражением головного мозга при немелкоклеточном раке легкого и раке молочной железы.

Заключение

При метастатическом поражении головного мозга в терапевтические опции входит микрохирургическое вмешательство, лучевая терапия на весь объем головного мозга, стереотаксическая радиохирургия и лекарственная терапия. Чаще всего используется комбинация этих вариантов, при этом для выработки оптимальной программы необходимо учитывать такие факторы, как возраст, функциональный статус, тип первичной опухоли, степень распространения экстракраниального процесса, предшествующая терапия и количество внутречерепных метастазов [9].

У пациентов, у которых нет показаний для радиохирургического лечения или микрохирургического вмешательства, радиологом должен быть рассмотрен вопрос о целесообразности WBRT. С нашей точки зрения поздний (отсро-

ченный) буст должен применяться при множественном (от 4 до 10) метастатическом поражении головного мозга или при олигометастазах, не соответствующим критериям радиохирургического лечения. Малое число очагов поражения менее 3 см в максимальном поперечном размере, однозначно, является показанием для SRS без применения WBRT на первом этапе. Главной задачей WBRT является стабилизация с последующим сокращением объема опухолевой массы. Максимальная дозовая нагрузка с помощью позднего буста целесообразна только у пациентов с отсутствием экстракраниальных метастазов или, что бывает чаще, с контролируемым на фоне лекарственной терапии метастатическим процессом. Для этого необходимо проследить за больными хотя бы несколько месяцев после окончания WBRT и в случае значимого сокращения метастазов в головной мозг в размерах, отсутствия новых дистантных очагов на фоне стабильного экстракраниального процесса, возможно подведение высоких доз SRS на остаточные очаги. При этом число зон облучения не ограничено, а в последующем можно рассматривать вопрос и о проведении повторных курсов SRS при появлении новых дистантных метастазов.

Понятно, что подведение доз уровня 15–20 Гр с помощью стандартного буста сразу после окончания WBRT на олигометастазы с размером, не соответствующим критериям радиохирургического лечения, затруднительно. За две недели WBRT объем опухолевых очагов и зоны отека не успевают сократиться, и подведение высоких доз с помощью SRS сопряжено с высоким риском осложнений. А при единичных метастазах небольшого размера программа WBRT+SRS может быть выполнена только в рамках научного протокола, поскольку стандартом лучевой терапии однозначно является SRS.

Исходя из сказанного понятно, что очень сложно провести исследование для оценки эффективности позднего (отсроченного) буста по сравнению с другими программами лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга. При первичном планировании позднего буста за несколько месяцев наблюдения после WBRT (или в процессе лекарственной терапии) у значимого числа пациентов с раком молочной железы и немелкоклеточным раком легкого наблюдается переход в неконтролируемую экстракраниальную (или по местному статусу) форму заболевания. В такой ситуации целесообразность проведения позднего буста пропадает. Философия применения высоких доз SRS в отдаленные сроки после WBRT связана с «искусственным» подбором группы пациентов, в которой прогнозируется долгосрочная выживаемость. Только в

этом случае целесообразна максимальная дозовая нагрузка с помощью SRS для лучшего местного контроля над метастатическим процессом в головном мозге.

Еще раз хочется подчеркнуть, что термин поздний (отсроченный) буст не является общепринятым, работ, посвященных его использованию при метастазах в головной мозг, мы не встретили.

Вклад авторов:

Даценко П.В. — концепция и дизайн исследования;

Даценко П.В., Беликова А.А., Герасимов В.А. — сбор и обработка материала;

Даценко П.В., Беликова А.А., Герасимов В.А. — статистическая обработка;

Даценко П.В., Беликова А.А. — написание текста;

Даценко П.В., Каприн А.Д. — редактирование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM et al. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD006121. doi:10.1002/14651858.CD006121.pub4
- Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. 2000;48, Is. 3, Suppl. 1:114. doi:10.1016/S0360-3016(00)80024-3
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial // *Lancet.* 2004;363(9422):1665–72. doi:10.1016/S0140-6736(04)16250-8
- El Gantery MM, Abd El Baky HM, El Hossieny HA et al. Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both // *Radiat Oncol.* 2014;9:116. doi: 10.1186/1748-717X-9-116
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(2):427–34. doi:10.1016/S0360-3016(99)00198-4
- Tsao MN, Xu W, Wong RK et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:CD003869. doi:10.1002/14651858.CD003869.pub4
- Даценко П.В., Беликова А.А., Герасимов В.А. Шкала прогноза краткосрочной выживаемости при метастатическом поражении головного мозга у больных раком легкого и молочной железы // *Вопросы нейрохирургии.* 2020;84(4):26–35. doi:10.17116/neiro20208404126 [Datsenko PV, Belikova AA, Gerasimov VA. Short-term survival prediction scale in patients with metastatic brain disease caused by lung and breast cancer // *Voprosy neurokhirurgii.* 2020;84(4):26–35 (In Russ.)]. doi:10.17116/neiro20208404126
- Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases // *Curr Treat Options Oncol.* 2006;7(6):479–89. doi:10.1007/s11864-006-0023-8
- Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases // *Oncologist.* 2007;12(7):884–98. doi:10.1634/theoncologist.12-7-884

Поступила в редакцию 26.01.2022 г.

*A.A. Belikova, V.A. Gerasimov, A.D. Kaprin,
P.V. Datsenko*

Boost options after whole brain radiotherapy in patients with non-small cell lung and breast cancer

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

Purpose. Search for optimal timing of the boost, study the level of doses used and the number of irradiated metastases.

Materials and Methods. In 47 patients with non-small cell lung cancer (n=20) and breast cancer (n=27), with metastatic brain lesions after Whole Brain Radiation Therapy (WBRT) at various times since the end of WBRT, a boost (dose-escalated stereotactic radiosurgery) (SRS) has been provided since January 2014. The prescribed dose for the use of late boost ranged from 10 to 22 Gy with a median of 15 Gy, and for a standard boost immediately after the end of WBRT from 6 to 12 Gy with a median of 12 Gy.

In the group with late boost, a significantly greater number of brain metastases was recorded ($r=0.454$; $p=0.001$), less frequent the solitary nature of the lesion was noted ($r=0.728$; $p<0.0001$) compared with the standard boost.

The volume of tumor mass at the primary lesion in the two groups was comparable ($r=0.072$; $p=0.632$).

Results. As of December 2021, 40 patients (85.1%) died, at the same time, according to our data, only 48.9% of the progression in the central nervous system. After WBRT+SRS, local progression (growth in the bust zone) was noted in 18 patients (38.3%), distant progression (the appearance of new metastasis or carcinomatosis) — in 63.8%. Often the patients had a combined lesions. As a result of long-term observation the median regression of brain metastases after WBRT was 79,9% (95% CI: 70,7–83,2). Such a serious reduction in the tumor mass allowed bringing the dose in the range from 15 to 20 Gy during the late boost. The number of radiosurgical zones ranged from 1 to 15 with a median of 4 (95% CI: 2.5–5.0) versus 1 to 4 zones with a median of 1 (95% CI: 1–1) with a standard boost. The median of local progression with late boost was 40.7 months (95% CI: 26.3–55.2), Local recurrence was registered in 7 out of 30 patients (23.3%), with standard boost — only 18.0 months ($p=0.001$).

The median time to local progression at a dose level of ≥ 15 Gy was 40.7 months (95% CI: 38.6–42.9), local recurrence was registered only in 4 out of 26 patients (15.4%), at a lower dose level — 18.0 months ($p < 0.0001$), growth in the boost zone was noted in 14 out of 21 patients (66.7%). The Cox Re-

gression Survival Model identified two most significant factors affecting the development of local recurrence. These predictors were dose level ≥ 15 Gy (OR=0.053; p=0.015) and tumor volume (Vbust) < 10 cm³ (OR=0.154; p=0.006). Improvement of local control in the boost zone did not affect overall survival rates in the groups with standard and late boosts (p=0.560) and the frequency of distant progression in the central nervous system (p=0.476).

Conclusion. Late boost can be used for multiple (from 4 to 10) metastatic brain lesions or oligometastases that do not meet the criteria for radiosurgical treatment in size. Applying the maximum dose with the help of late boost is advisable only in patients without extracranial metastasis or in patients with metastatic process controlled by drug therapy.

Key words: metastatic brain lesion, radiation therapy, late boost

Сведения об авторах

Беликова Анна Александровна, врач отделения топометрического обеспечения лучевой терапии, отдела лучевой терапии «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, moretaim@gmail.com

Герасимов Вячеслав Алексеевич, зав. отделением топометрического обеспечения лучевой терапии, отдела лучевой терапии «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, docgva@yandex.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского Института РУДН, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, kaprin@mail.ru

Даценко Павел Владимирович, д-р мед. наук, зав. отделением нейрорадиологии, отдела лучевой терапии «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, pdacenko@rambler.ru

Belikova Anna Aleksandrovna, Doctor of the Department of Topometric Provision of Radiation Therapy, Department of Radiation Therapy, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, moretaim@gmail.com.

Gerasimov Vyacheslav Alekseevich, Head of the Department of Topometric Provision of Radiation Therapy, Department of Radiation Therapy, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, docgva@yandex.ru.

Kaprin Andrey Dmitrievich, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples» Friendship University of Russia», Medical Institute, Department of Oncology and Radiology named after N.P. Kharchenko, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, kaprin@mail.ru

Datsenko Pavel Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Neuroradiology, Department of Radiation Therapy, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, pdacenko@rambler.ru

Сидибе Н., Солодкий В.А., Сотников В.М.

Общая выживаемость больных нодальными неходжкинскими лимфомами брюшной полости и таза после химиолучевого лечения, и химиотерапии

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

Введение. В доступной литературе отсутствуют публикации по результатам лечения больных с первичными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности химиолучевого лечения (ХЛЛ) и химиотерапии (ХТ) больных первичными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации по критерию общей выживаемости (ОВ).

Материал и методы. Ретроспективно изучена ОВ 208 больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации: 111 больным (основная группа) проводилось химиолучевое лечение (химиотерапия + адьювантная лучевая терапия), 97 больным (контрольная группа) — химиотерапия по аналогичным общепринятым схемам. Анализировалась ОВ пациентов основной и контрольной групп в целом, а также подгрупп с различными демографическими и клиническими параметрами: пол, возраст, соматический статус (индекс Карновского — ИК), степень злокачественности лимфомы, локализация лимфомы, стадия заболевания, размер первичного очага, прогностические группы, непосредственный эффект химиотерапии (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация). Больные с первичной химиорезистентностью в исследование не включались.

Результаты. В целом, по сравниваемым группам, 10-летние показатели общей выживаемости (ОВ) были статистически значимо выше в группе ХЛЛ (51,7% vs 27,5%, $p=0,002$), в том числе, у мужчин (59,0% vs 28,7%, $p=0,005$), у пациентов 60 лет и старше (51,3% vs 26,5%, $p=0,011$), при ИК 90-80 (65,4% vs 27,2%, $p=0,015$), ИК 70-60 (49,1% vs 27,5%, $p=0,037$), при I-II стадиях (85,0% vs 57,0%, $p=0,044$), III-IV стадиях (47,8% vs 19,5%, $p=0,013$), размере опухоли 10 см и более (49,5% vs 22,0%, $p=0,006$), а также у больных индолентными лимфомами (55,4% vs 21,0%, $p=0,01$), при первичном поражении

абдоминальных лимфатических узлов (47,0% vs 27,8%, $p=0,042$), больных группы высокого риска (61,7% vs 18,0%, $p=0,009$), больных с частичной ремиссией/стабилизацией после ХТ (51,3% vs 11,6%, $P=0,00001$). У пациентов с альтернативными значениями анализируемых параметров увеличение ОВ в группе ХЛЛ было близким к значимому ($p=0,07-0,13$). У пациентов с В-клеточными лимфомами, при лечении которых использовался ритуксимаб, 10-летняя ОВ была также статистически значимо выше в группе ХЛЛ (78,9% vs 26,3%, $p=0,0003$). Только у пациентов с индуцированной химиотерапией полной ремиссией и у пациентов с В-клеточными лимфомами, леченных без ритуксимаба, 10-летняя ОВ достоверно не отличалась в основной и контрольной группах (75,2% vs 56,1%, $p=0,569$ и 41,8% vs 28,8%, $p=0,196$). При многофакторном регрессионном анализе, программа лечения оказалась наиболее значимым параметром, влияющим на ОВ ($p=0,0007$).

Заключение. По сравнению с химиотерапией программа химиолучевого лечения статистически значимо, или на близком к значимому уровне, увеличивает общую выживаемость большинства больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации, за исключением когорты пациентов с достигнутой в результате химиотерапии полной ремиссией и пациентов с В-клеточными лимфомами, не получавших ритуксимаб. Максимальные показатели ОВ достигаются при сочетании химиотерапии с ритуксимабом и адьювантной лучевой терапией.

Ключевые слова: абдоминальные и тазовые нодальные неходжкинские лимфомы, химиолучевое лечение, адьювантная лучевая терапия, ритуксимаб, общая выживаемость

Введение

Эффективность адьювантной лучевой терапии, используемой в сочетании с химиотерапией для консолидации ремиссии, доказана для

большинства морфологических вариантов и локализаций неходжкинских лимфом (НХЛ), как при локальных, так и распространенных стадиях [1, 2, 3, 4]. Наиболее хорошо изучены результаты химиолучевого лечения медиастинальных НХЛ — 5-летняя общая выживаемость этой когорты пациентов достигает 88–90% [5, 6]. Нодальные лимфомы брюшной полости и малого таза весьма сходны с медиастинальными, характеризуясь длительным субклиническим течением и поздней диагностикой, преимущественно на стадии образования массивных опухолевых конгломератов. Однако, за исключением недавней публикации результатов химиолучевого лечения 13 больных [7], детального исследования эффективности химиолучевого лечения первичных нодальных НХЛ абдоминальной и тазовой локализации до настоящего времени в доступной литературе нам найти не удалось, что и послужило основанием для настоящей работы.

Материалы и методы

Нами была ретроспективно сформирована база данных из 208 больных с морфологически подтвержденными

ми первичными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации, лечившихся или наблюдавшихся в РНЦРР в период с 1980 по 2021 г. В группу агрессивных лимфом вошли лимфобластные лимфомы, диффузная В-крупноклеточная лимфома и Т-клеточные лимфомы, в группу индолентных лимфом — лимфоцитарные лимфомы и фолликулярная лимфома. В исследование включались только больные, у которых в результате индукционной химиотерапии была достигнута полная ремиссия, частичная ремиссия или стабилизация. Больные с прогрессированием направлялись на высокодозную химиотерапию, либо на паллиативное лечение. В основную группу вошли 111 больных, которым проводилось химиолучевое лечение (ХЛЛ). Контрольная группа состояла из 97 больных, которым проводилась только химиотерапия (ХТ). В основной и контрольной группах химиотерапия проводилась на первом этапе лечения по идентичным общепринятым схемам ± иммунотерапия ритуксимабом: СНОР, СНОР-Е, NHL-BFM-90, MACOP-B, R-СНОР, R-MACOP-B, R-DA-EPOCH, R-EPOCH, СОР, FMC, LVPP и др. Непосредственные результаты химиотерапии и химиолучевого лечения оценивались по критериям Cheson B.D. и соавт. [8].

По завершении ХТ (4–6 циклов), с интервалом 4–5 недель в основной группе проводилось облучение классическим фракционированием исходно пораженных лимфоузлов (л/у) брюшной полости и/или малого таза: (абдоминальных, забрюшинных, подвздошных л/у) при агрессивных лимфомах — до суммарной очаговой дозы (СОД) 20–54Гр (медиана — 36Гр), при индолентных лимфомах — до СОД

Таблица 1. Характеристика 208 больных нодальными абдоминальными и тазовыми неходжкинскими лимфомами в группах химиолучевого лечения и химиотерапии

Параметры	Количество больных	Группа ХЛЛ		Группа ХТ		p-двусторонний тест	
		n	%	n	%		
Всего больных	208	111	100	97	100		
Мужчины	108	54	48,6	54	56,7	0,243	
Женщины	100	57	51,4	43	43,3	0,243	
Возраст (диапазон, медиана, M±σ)		17-78 лет, 52-51,9±13,3		16-85 лет, 56-55,3±14,2		0,076	
Возраст < 60 лет	135	78	70,3	57	58,8	0,084	
Возраст ≥ 60 лет	73	33	29,7	40	41,2	0,084	
Индекс Карновского	90-80	100	54	48,6	46	47,4	0,863
	70-60	108	57	51,4	51	52,6	0,863
I-II стадия	44	27	24,3	17	17,5	0,232	
III-IV стадия	164	84	75,7	80	82,5	0,232	
Размер наибольшего очага < 10 см	87	44	39,6	43	44,3	0,493	
Размер наибольшего очага ≥ 10 см	121	67	60,4	54	55,7	0,493	
Агрессивные лимфомы	92	48	43,2	44	45,4	0,750	
Индолентные лимфомы	116	63	56,8	53	54,6	0,750	
Первичный очаг	Абдоминальные л/у	166	81	73,0	85	87,6	0,009
	Подвздошные л/у	42	30	27,0	12	12,4	0,009
Группы риска (по Международному прогностическому индексу IPI)	Низкий риск (IPI= 0-1)	63	37	33,3	26	26,8	0,309
	Промежуточный риск (IPI=2-3)	105	57	51,4	48	49,5	0,785
	Высокий риск (IPI=4-5)	40	17	15,3	23	23,7	0,126
Химиотерапия +Ритуксимаб	85	43	38,8	42	43,3	0,510	
Химиотерапия без Ритуксимаба	123	68	55,3	55	46,7	0,217	
Эффект химиотерапии	Полная ремиссия	59	23	20,7	36	37,1	0,009
	Частичная ремиссия	130	78	70,3	52	53,6	0,014
	Стабилизация	19	10	9,0	9	9,3	0,94

8–50Гр (медиана — 30Гр). Вертикальные размеры полей облучения определялись исходными размерами опухоли, а поперечные — размерами остаточной опухоли после химиотерапии. Методики предлучевой подготовки и проведения облучения хронологически изменялись по мере совершенствования технологического оснащения клиники радиотерапии. Использовались плоскостные (2D) и объемные (3D) системы планирования, а в качестве источников излучения — медицинские ускорители мегавольтного диапазона и гамма-установки. Характеристика сравниваемых групп представлена в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, по большинству проанализированных параметров различия между основной и контрольной группами были статистически незначимыми. По эффективности химиотерапии (частота полных и частичных ремиссий) контрольная группа была статистически значимо прогностически более благоприятной.

Сроки наблюдения за больными в группе ХЛЛ составили 0,5–22,7 года (медиана — 5 лет), в группе ХТ — 0,3–30,7 лет (медиана — 4,2 года).

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 13. Достоверность различий по составу исследуемых групп пациентов определялась с помощью двустороннего р-теста. Актуарияльная общая выживаемость рассчитывалась методом Каплан—Мейера, статистическая значимость различий в выживаемости между группами определялась с использованием лог-ранк теста.

Результаты исследования

Предваряя анализ общей выживаемости, кратко представляем непосредственные результаты лечения. В основной группе после завершения лучевой терапии в сравнении с результатом первого этапа лечения (химиотерапии) количество полных ремиссий увеличилось с 23 до 66 (с 20,7% до 59,5%, $p=0,000$), количество частичных ремиссий уменьшилось с 78 до 43 (с 70,3% до 38,7%, $p=0,000$), количество стабилизаций уменьшилось с 10 до 2 (с 9,0% до 1,8%, $p=0,018$). Окончательная оценка непосредственного эффекта лечения в основной и контрольной группах: полная ремиссия — 59,5% vs 37,1% ($p=0,001$), частичная ремиссия — 38,7% vs 53,6% ($p=0,031$), стабилизация — 1,8% vs 9,3% ($p=0,018$).

Общая 5-летняя и 10-летняя выживаемость больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации в группах химиолучевого лечения и химиотерапии представлена в табл.2.

Таблица 2. Общая выживаемость больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации в группах химиолучевого лечения и химиотерапии

Общая выживаемость		Группа ХЛЛ			Группа ХТ			p (лог-ранк тест)
		n	5 лет	10 лет	n	5 лет	10 лет	
Все пациенты		111	66,0%	57,1%	97	54,4%	27,5%	,002
Мужчины		54	67,6%	59,0%	54	48,8%	28,7%	,005
Женщины		57	64,3%	53,8%	43	60,6%	27,6%	,102
Возраст < 60 лет		78	65,0%	58,3%	57	61,1%	27,0%	,128
Возраст ≥ 60 лет		33	68,4%	51,3%	40	44,2%	26,5%	,011
Индекс Карновс-кого	90-80	54	77,3%	65,4%	46	64,3%	27,2%	,015
	70-60	57	54,9%	49,1%	51	45,1%	27,5%	,037
I-II стадия		27	85,0%	85,0%	17	69,7%	57,0%	,044
III-IV стадия		84	59,7%	47,8%	80	50,7%	19,5%	,013
Размер очага <10 см		44	72,7%	67,0%	43	67,5%	35,4%	,088
Размер очага ≥10 см		67	61,3%	49,5%	54	44,5%	22,0%	,006
Агрессивные лимфомы		48	65,8%	58,6%	44	49,2%	37,8%	,089
Индолентные лимфомы		63	66,1%	55,4%	53	58,1%	21,0%	,010
Первичный очаг	Абдоминальные л/у	81	60,4%	47,0%	85	53,4%	27,8%	,042
	Подвздош-ные л/у	30	79,4%	79,4%	12	58,9%	29,5%	,124
Международный прогностический индекс (IPI)	Низкий риск (IPI 0-1)	37	72,5%	65,7%	26	79,7%	35,5%	,128
	Промежуточный риск (IPI 2-3)	57	59,8%	48,0%	48	48,1%	28,6%	,101
	Высокий риск (IPI 4-5)	17	70,5%	61,7%	23	35,9%	18,0%	,009
ХТ+ Ритуксимаб*		43	86,0%	78,9%	42	59,5%	26,3%	,000
ХТ без Ритуксимаба*		68	50,0%	41,8%	55	49,8%	28,8%	,196
Непосредственный эффект химиотерапии	Полная ремиссия	23	81,1%	75,2%	36	84,6%	56,1%	,569
	Частичная ремиссия, стабилизация	88	61,6%	51,3%	61	36,5%	11,6%	,000

* только В-клеточные лимфомы.

Как следует из табл.2, наибольшие различия между основной и контрольной группами наблюдались по показателю 10-летней ОВ — адъювантная лучевая терапия статистически значимо увеличила 5-летнюю ОВ на 12%, а 10-летнюю ОВ — вдвое (рис.1).

Аналогичная тенденция на уровне, близком к статистически значимому, отмечена в большинстве анализируемых подгрупп, а уровня статистической значимости она достигла в следующих подгруппах: мужчин (рис. 2), больных 60 лет и старше (рис. 3), у пациентов как с низким (рис. 4), так и с высоким индексом Карновского (рис. 5), при локальных (рис. 6) и распространенных стадиях (рис. 7), при массивном (размер опухоли 10 см и более) первичном очаге (рис. 8), при индолентных лимфомах (рис. 9),

при первичном поражении абдоминальных лимфатических узлов (рис. 10), в подгруппе лимфом высокого риска (рис. 11), и у пациентов с В-клеточными лимфомами, получавших химиоиммунотерапию с ритуксимабом (рис. 12).

При полной ремиссии после химиотерапии, ОВ была идентичной в основной и контрольной группах (рис. 13), а при частичной ремиссии или стабилизации после химиотерапии ОВ была статистически значимо выше, чем ОВ аналогичной категории больных контрольной группы (рис. 14).

При многофакторном регрессионном анализе (модель пропорциональных рисков Кокса) среди 4 факторов, статистически значимо влияющих на ОВ, наиболее высокой значимостью выделяется программа лечения (табл. 3).

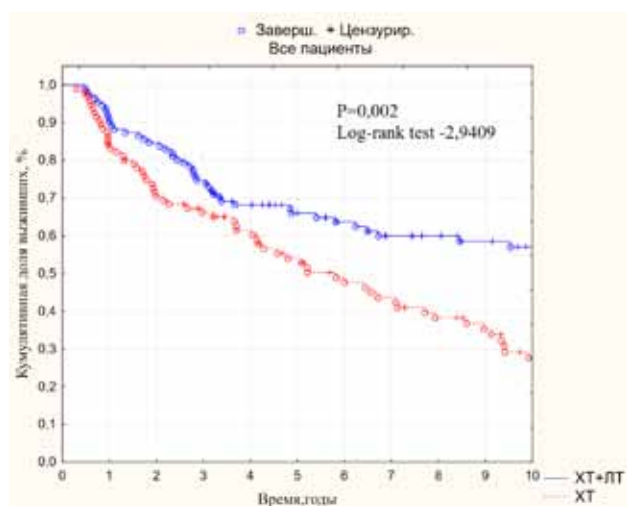


Рис. 1. Общая выживаемость 208 больных неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации в целом по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

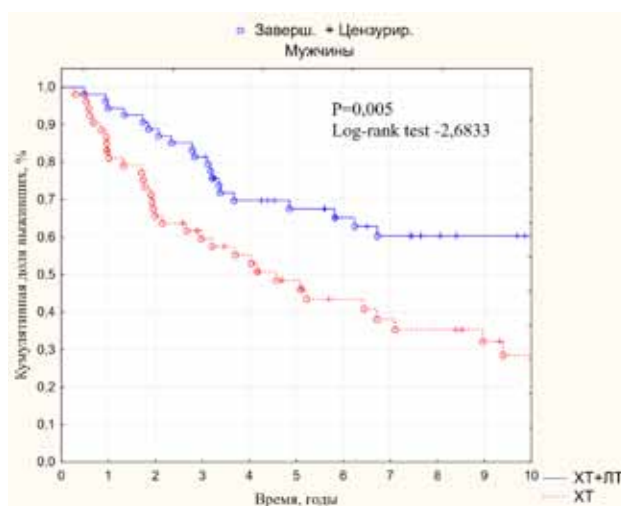


Рис. 2. Общая выживаемость больных мужского пола по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

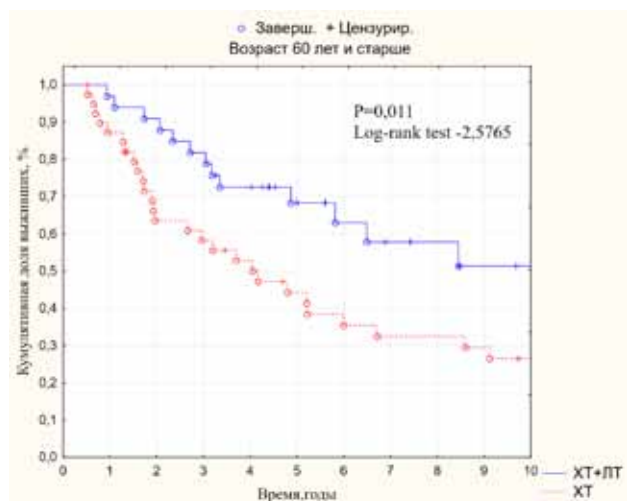


Рис. 3. Общая выживаемость больных 60 лет и старше по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

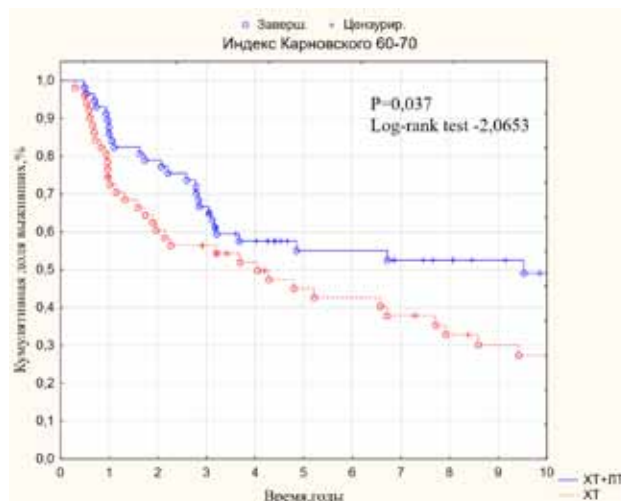


Рис. 4. Общая выживаемость больных с индексом Карновского 70–60 по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

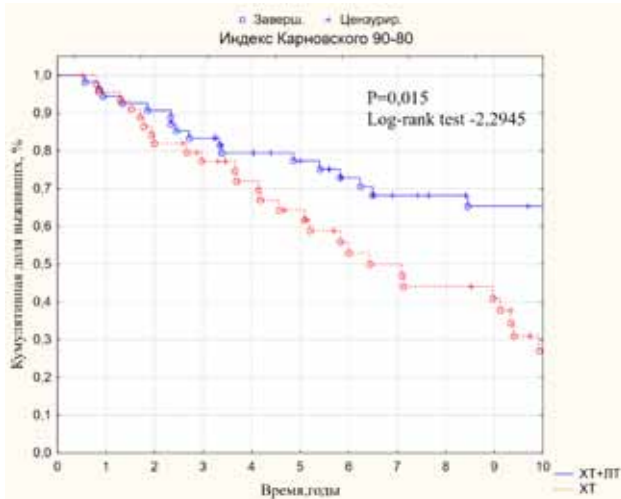


Рис. 5. Общая выживаемость больных с индексом Карновского 90–80 по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

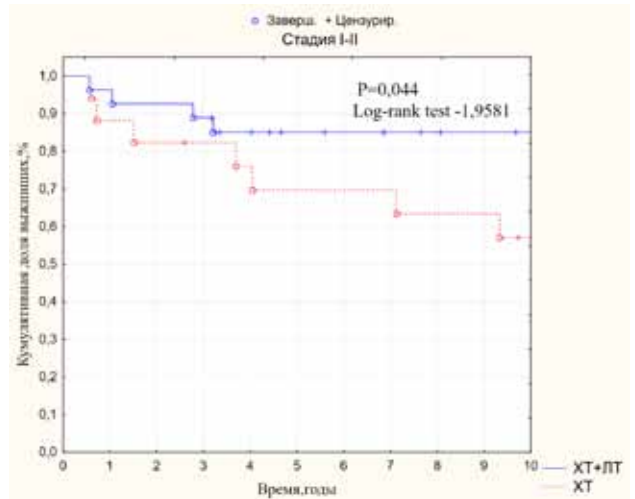


Рис. 6. Общая выживаемость больных с I–II стадиями заболевания по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

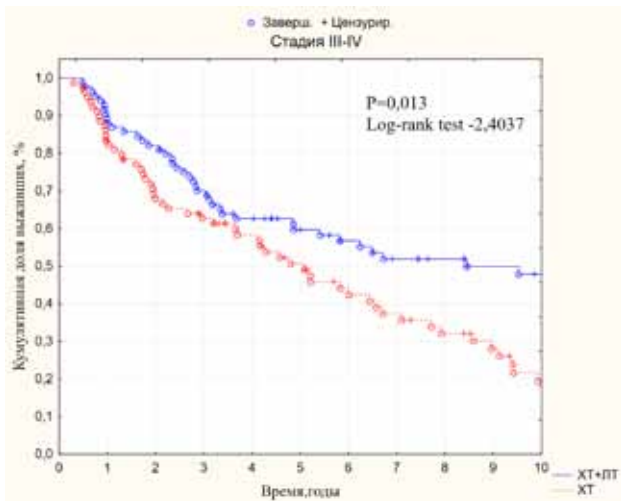


Рис. 7. Общая выживаемость больных с III–IV стадиями заболевания по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

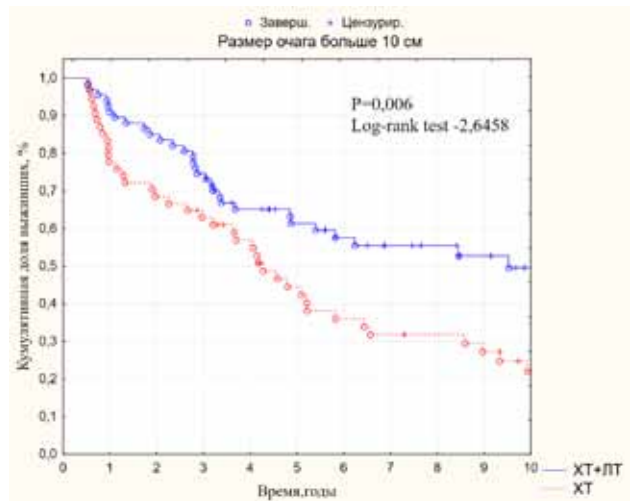


Рис. 8. Общая выживаемость больных с размером опухоли ≥ 10 см по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

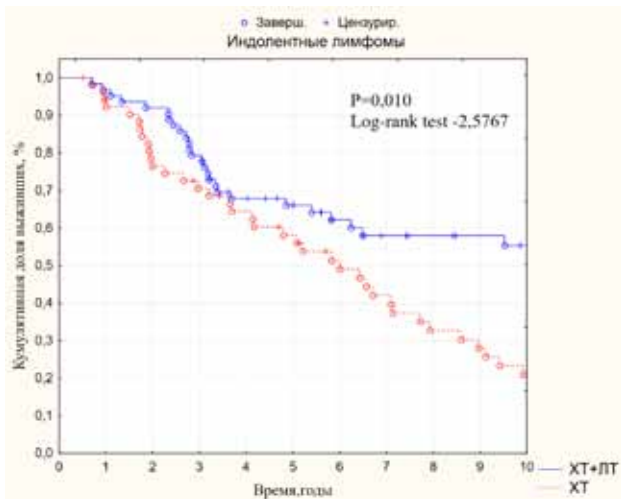


Рис. 9. Общая выживаемость больных индолентными лимфомами по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

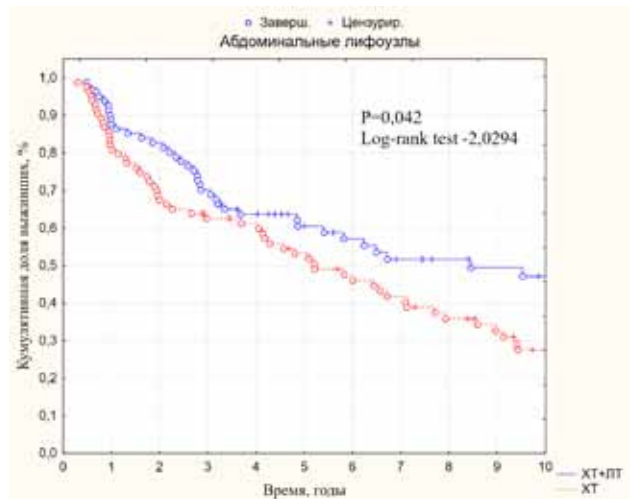


Рис. 10. Общая выживаемость больных основной и контрольной групп с пораженными абдоминальными лимфоузлами. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

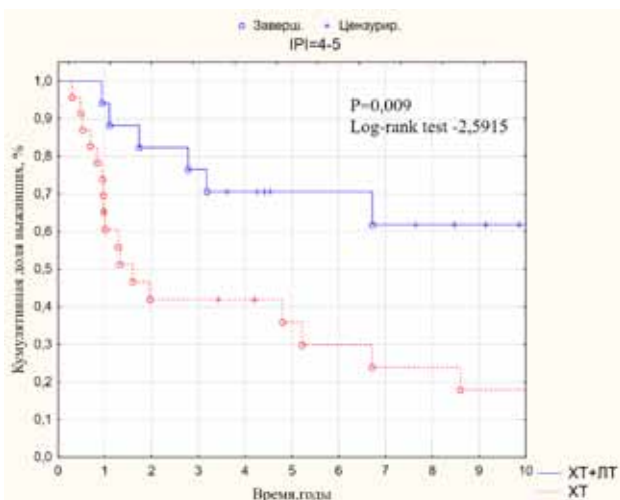


Рис. 11. Общая выживаемость больных высокого риска (IPI 4–5) по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

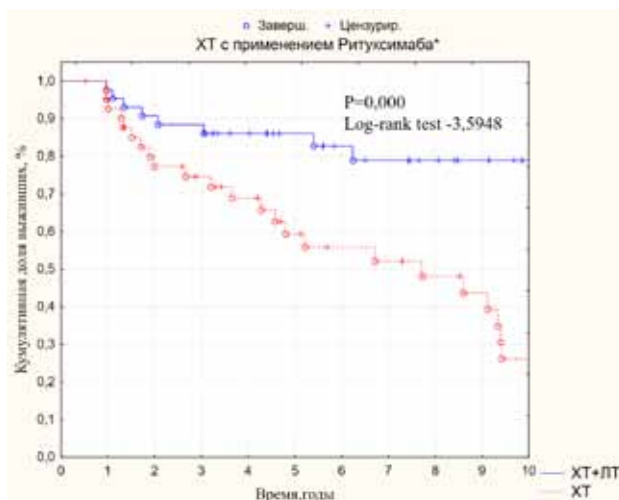


Рис. 12. Общая выживаемость больных, получавших химиотерапию с ритуксимабом по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

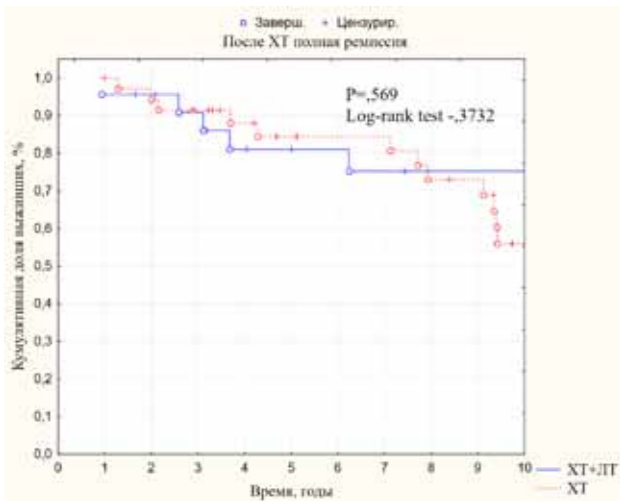


Рис. 13. Общая выживаемость больных с полной ремиссией после химиотерапии по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

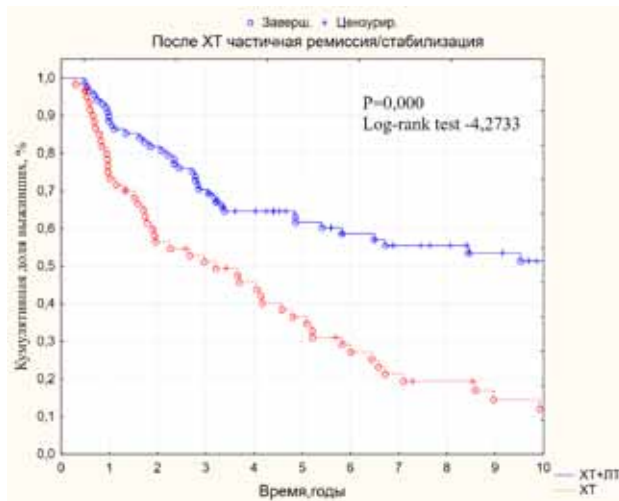


Рис. 14. Общая выживаемость больных с частичной ремиссией или стабилизацией после химиотерапии по группам исследования. По оси абсцисс — время (годы); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

Таблица 3. Многофакторный регрессионный анализ общей выживаемости 208 больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации

N=208	Chi = 33,7977, df = 4, p = ,00000				
	Параметр β	Стандартная ошибка β	Уровень значимости p	Относительный риск	95% ДИ относительного риска
Международный прогностический индекс (IPI)	0,2317	0,0756	0,0022	1,261	(1,087-1,462)
Морфологический вариант	-0,0333	0,0148	0,0243	0,967	(0,940-0,996)
Число массивно пораженных зон лимфатических узлов	0,1972	0,0656	0,0026	1,218	(1,071-1,385)
Программа лечения	-0,0313	0,0092	0,0007	0,969	(0,952-0,987)

Обсуждение

Первичная локализация неходжкинских лимфом является признанным клинически значимым фактором, учитываемым как в их классификации [9], так и в формировании программы лечения [3, 5].

В данной публикации впервые на большом клиническом материале (свыше 200 больных) представлен анализ 10-летних результатов химиотерапии и химиолучевого лечения первичных нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации. В единственной вышеупомянутой публикации на эту тему [7]

сравниваются результаты химиолучевого лечения (13 пациентов) и химиотерапии (7 пациентов) первичной забрюшинной диффузной В-крупноклеточной лимфомой. В представленной работе отмечено преимущество комплексного подхода, при котором медиана ОВ не была достигнута (медиана ОВ в группе химиотерапии ± Ритуксимаб — 25,1 мес, $p=0,012$).

Как и при большинстве редких локализаций лимфом (не более 10% всех больных неходжкинскими лимфомами по базе данных РНЦРР) данное исследование является ретроспективным и нерандомизированным. Тем не менее, сравнение групп химиолучевого лечения и химиотерапии не выявило статистически значимых различий по большинству анализируемых параметров, а по доле полных ремиссий после I этапа лечения (химиотерапии) именно контрольная группа имела статистически значимое прогностическое преимущество перед группой химиолучевого лечения, что подчеркивает достоверность полученных авторами результатов. При сравнении показателей 5- и 10-летней общей выживаемости, как в целом по группам, так и по анализируемым подгруппам, только в двух из них не выявлено клинически значимого преимущества химиолучевого лечения перед химиотерапией — у больных с полной ремиссией после химиотерапии и у больных В-клеточными лимфомами, не получавших ритуксимаб. Наилучшие показатели ОВ получены в группе ХЛЛ при сочетании химиотерапии с иммунотерапией ритуксимабом, что согласуется с данными литературы по результатам лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы [10]. Этот факт еще раз подтверждает ошибочность мнения о снижении значимости ЛТ в лечении злокачественных лимфом в эпоху появления новых таргетных и иммунных препаратов [4]. Более того, полученные нами результаты свидетельствуют об обратном — при сочетании современной иммунохимиотерапии с консолидирующим облучением остаточных опухолей, эффективность химиолучевой программы лечения неходжкинских лимфом существенно возрастает, причем в большей степени, чем можно было бы ожидать от простой суммации лечебных эффектов ее компонентов.

При обзорном анализе (табл. 2) обращает на себя внимание общая тенденция к большей эффективности химиолучевого лечения у прогностически наиболее неблагоприятных групп больных: у мужчин, пожилых больных, при массивном поражении абдоминальных и тазовых лимфатических узлов, у больных с высоким значением Международного прогностического индекса (4–5).

Знаменательным является и тот факт, что ни в одной из подгрупп больных, химиолуче-

вое лечение не привело к снижению 10-летней выживаемости, а это, в свою очередь, позволяет обоснованно утверждать, что соотношение польза/вред для адьювантной лучевой терапии анализируемого контингента больных, даже при пожилom их возрасте и низком соматическом статусе, явно благоприятное.

Практически значимо, что в нашем исследовании положительное влияние адьювантной лучевой терапии на ОВ отмечено как при локальных, так и при распространенных стадиях. Последнее подтверждает данные литературы об эффективности адьювантной ЛТ и при генерализованных лимфомах, при условии сочетания ее с химиоиммунотерапией [11].

Вывод о значимом влиянии адьювантной лучевой терапии на общую выживаемость больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации подтверждается результатами регрессионного анализа (табл. 4), согласно результатам которого, программа лечения является наиболее мощным из статистически значимых параметров, определяющих продолжительность жизни больных этой группы злокачественных лимфом.

Данное сообщение является первым обобщением клинического опыта ФГБУ РНЦРР МЗ РФ по химиолучевому лечению неходжкинских лимфом брюшной полости и таза. Рамки статьи не позволяют провести более подробный анализ непосредственных и отдаленных результатов, в частности, отдельно для агрессивных и индолентных лимфом. Авторы планируют сделать это в последующих публикациях.

Заключение

1. По сравнению с химиотерапией, программа химиолучевого лечения статистически значимо увеличивает общую выживаемость больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации. Она наиболее эффективна у прогностически неблагоприятных групп больных: мужчин, пожилых пациентов, при массивном поражении лимфатических узлов, больных группы высокого риска, у больных с неполным эффектом индукционной химиотерапии (частичной ремиссия, стабилизация). Эффективность химиолучевого лечения не зависит от исходного соматического статуса больного и стадии заболевания.

2. Адьювантная лучевая терапия не влияет на общую выживаемость пациентов, у которых констатирована полная ремиссия после завершения химиотерапии и пациентов с В-клеточными лимфомами, в лечении которых не использовался ритуксимаб.

3. Наилучшие показатели общей выживаемости больных нодальными В-клеточными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации наблюдаются при сочетании химиотерапии с иммунотерапией ритуксимабом и адьювантной лучевой терапией.

Вклад авторов

Сидибэ Н. — сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, ведение базы данных, участие в обсуждении и интерпретации результатов, подготовка первого варианта и редактирование окончательного текста статьи, в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»;

Солодкий В.А. — концепция и научный дизайн статьи, интерпретация полученных данных, ответственность за целостность всех частей статьи, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта статьи;

Сотников В.М. — формирование радиотерапевтического раздела базы данных, катанез основной и контрольной групп, проведение статистического анализа, участие в обсуждении и интерпретация результатов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Imber BS, Yahalom J. Radiotherapy for Non-Hodgkin Lymphomas. *The Cancer Journal*. 2020;26(3):217-30. doi: 10.1097/PP0.0000000000000453
2. Zimmermann M, Oeler C, Mey U, Gadjar P, Zwahlen DR. Radiotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma: still standard practice and not an outdated treatment option. *Radiation Oncology*. 2016;11(1):110. doi:10.1186/s13014-016-0690-y
3. Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В. Лучевая терапия в комбинированном лечении неходжкинских лимфом. Злокачественные опухоли. 2015;4(2):44-48. [Vinogradova YuN, Ilyin NV. Radiation therapy in the combined treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *Malignant tumors*. 2015;4(2):44-48 (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-44-48
4. Dabaja BS, Ng AK, Terezakis SA, Plastaras JP, Yunts M, Wilson LD et al. Making every single gray count: involved site radiation therapy delineation guidelines for hematological malignancies. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2020;106(2):279-81. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.10.029
5. Тумян Г.С., Заводнова И.З., Кичигина М.Ю., Медведовская Е.Г. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(1):13-24. [Tumyan GS, Zavodnova IZ, Kichigina MYu, Medvedovskaya EG. Primary Mediastinal

(Thymic) Large B-Cell Lymphoma. *Clinical oncogematology*. 2017;10(1):13-24. (In Russ.) doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-13-24

6. Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В., Ларинов Д.В., Ходжибекова М.М., Костеников Н. А. Лучевая терапия в комбинированном лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(4):415-420. [Vinogradova YuN, Ilyin NV, Larinov DV, Khodzhibekova MM, Kostenikov NA, Korytova LI. Radiotherapy in combined treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Clinical oncogematology*. 2013;6(4):415-420. (In Russ.)]
7. Liu XH, Liu H, Ke D, Wang YD. Clinical and prognostic features of primary retroperitoneal diffuse large B-cell lymphoma: a single-center experience in China. *Chin Med J* 2021;134:2750-2752. doi: 10.1097/CM9.0000000000001473
8. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-3067. doi: 10.1200/jco.2013.54.8800.
9. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The updated WHO classification of hematological malignancies. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *BLOOD*. 2016;127(20):2375-2390 doi:10.1182/blood-2016-01-643569.
10. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, Zreik TG, Wogan C, Shihadeh F et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4170-76. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3441.
11. Zheng S, Esiashvili N, Flowers C, Das S, Khurram Khan M. Renewed interest in the role of consolidative radiotherapy in advanced stage diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(10):2122-30. doi: 10.3109/10428194.2013.779687.

Поступила в редакцию 23.06.2022 г.

N. Sidibe, V.A. Solodkiy, V.M. Sotnikov

Overall survival of patients with nodal non-Hodgkin's abdominal and pelvic lymphomas after chemoradiotherapy and chemotherapy

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR)
Ministry of Health of Russian Federation

Relevance. There are no publications in the available literature on the results of treatment of patients with primary nodal non-Hodgkin's lymphomas of abdominal and pelvic localization.

Purpose of research. Comparative evaluation of the effectiveness of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in the patients with primary nodal non-Hodgkin lymphomas of abdominal and pelvic localization by the criterion of the overall survival (OS).

Materials and methods. 208 patients with nodal non-Hodgkin lymphomas of abdominal and pelvic localization were retrospectively studied: 111 patients (the main group) underwent chemoradiotherapy (chemotherapy + adjuvant radiation therapy), 97 patients (the control group) received chemotherapy

(CT) according to similar generally accepted schemes. The OS of the patients of the main and the control groups as a whole, as well as the subgroups with different demographic and clinical parameters were analyzed: the gender, the age, the somatic status (Karnovsky index - KI), the degree of the malignancy of lymphoma, the localization of lymphoma, the stage of the disease, size of the primary focus, the prognostic groups, the immediate effect of chemotherapy (complete remission, partial remission, stabilization). The patients with refractory disease were not included in the study.

Results. In general, for the compared groups, 10-year OS rates were statistically significantly higher in the CRT group (51.7% vs 27.5%, $P=0.002$), including: in the men (59.0% vs 28.7%, $P=0.005$), in the patients 60 years and older (51.3% vs 26.5%, $P=0.011$), with KI 90-80 (65.4% vs 27.2%, $P=0.015$), KI 70-60 (49.1% vs 27.5%, $P=0.037$), at the stages I-II (85.0% vs 57.0%, $P=0.044$), III-IV stages (47.8% vs 19.5%, $P=0.013$), the tumor size of 10 cm or more (49.5% vs 22.0%, $p=0.006$), as well as in the patients with indolent lymphomas (55.4% vs 21.0%, $P=0.01$), with primary lesion of abdominal lymph nodes (47.0% vs 27.8%, $p=0.042$), the high-risk patients (61.7% vs 18.0%, $P=0.009$), the patients with the partial re-

mission/stabilisation after CT (51.3% vs 11.6%, $P=0.00001$). In patients treated with Rituximab, 10-year OS was also statistically significantly higher in the CRT group (78.9% vs 26.3%, $P=0.0003$). Only in patients with chemotherapy-induced complete remission and in the patients with B-cell lymphomas treated without Rituximab, the 10-year OS did not differ significantly in the main and control groups (75.2% vs 56.1%, $P=0.569$ and 41,8% vs 28,8%, $P=0,196$). In the multivariate regression analysis, the treatment program turned out to be the most significant parameter affecting the OS ($P=0.0007$).

Conclusion. Compared with chemotherapy, the chemoradiotherapy program significantly increases the overall survival of the most patients with nodal non-Hodgkin's lymphomas of abdominal and pelvic localization, with the exception of a cohort of patients with the complete remission achieved after frontline chemotherapy and the patients with B-cell lymphomas who did not receive Rituximab. The maximal values of OS were achieved with a combination of the frontline chemotherapy with Rituximab and the adjuvant radiation therapy.

Key words: abdominal and pelvic nodal non-Hodgkin lymphomas, chemoradiotherapy, adjuvant radiation therapy, rituximab, overall survival

Сведения об авторах

Сидибэ Нелли, аспирант, врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии клиники радиотерапии, ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86, nellssin@gmail.com

Солодкий Владимир Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86, mailbox@rncrr.ru

Сотников Владимир Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом Методического аккредитационно-симуляционного центра по специальности «радиотерапия», ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86, vmsotnikov@mail.ru

Sidibe Nelly, postgraduate, Radiation oncologist of Department of external-beam radiotherapy of the radiation therapy clinic, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, 117997, Russia, Moscow, Profsoyuznaya str., 86, nellssin@gmail.com

Solodkiy Vladimir, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of RAS, Director of the RSCRR, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, 117997, Russia, Moscow, Profsoyuznaya str., 86, mailbox@rncrr.ru

Sotnikov Vladimir, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of the methodological accreditation and simulation center in the specialty "radiotherapy", Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, 117997, Russia, Moscow, Profsoyuznaya str., 86, vmsotnikov@mail.ru

Б. Экспериментальные исследования

© Коллектив авторов, 2022
УДК 612.086.3-006
DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-4-507-512

Вопросы онкологии, 2022, Том 68, №4

*В.Ф. Дубровская, Н.А. Костеников, М.П. Самойлович, Е.Г. Кованько,
О.А. Шаикова, Л.А. Терехина*

Сравнительное изучение метастазирования глиобластомы (глиома С6), имплантированной в мозг или скелетную мышцу крыс

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель работы — установление органотропии метастазов глиобластомы (глиомы С6), имплантированной интракраниально или внутримышечно, а также определение диаметра магистралей кровеносной микрососудистой сети в органах животных-опухоленосителей.

Материалы и методы. Объектом изучения служили: головной мозг, органы грудной и брюшной полостей. Исследования проведены на гистологических препаратах визуально и морфометрическим методом на протяжении от 3 до 14 суток после имплантации опухоли.

Результаты. Диагностированы метастазы в легких крыс при обоих способах имплантации глиобластомы. Зарегистрировано увеличение доли (%) микрососудов с широким диаметром во всех исследованных органах на протяжении всего эксперимента.

Выводы. Органотропия метастазов глиобластомы не зависит от места ее имплантации. Расширение микрососудистой сети в органах опухоленосителей рассматривается как явление, относящееся к процессу метастазирования. Обсуждается целесообразность обследования легких на наличие метастазов у пациентов с диагностированной мультиформной глиобластомой.

Ключевые слова: глиобластома, имплантация, микрососуды, метастазирование, органотропия

Введение

Метастазы являются причиной смерти большинства больных злокачественными новообразованиями [1]. Биологические основы метастазирования стали предметом интенсивных исследований относительно недавно. Попытки объяснения столь сложного явления привели к возникновению множества моделей и гипотез [2-4], которые, однако, не позволили создать

как единую концепцию формирования метастазов, так и четкую патогенетическую картину распространения клеток отдельных типов злокачественных новообразований. Дальнейшее изучение процессов, вовлеченных в метастазирование, поможет привести к эффективным целевым подходам в его профилактике.

Задача работы состояла в сравнительном изучении органотропии метастазов глиобластомы (ГБ), имплантированной в разные области организма животного, а также в исследовании в органах опухоленосителей ряда структурных параметров кровеносных микрососудов, как важнейших путей транспорта клеток при метастазировании.

Материал и методы

В исследование были включены 36 белых беспородных крыс обоего пола массой тела 220–240 г. Опыты проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 199 н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Интракраниально в область полосатого тела или в мышцу бедра задней лапы имплантировали клетки ГБ. Способ имплантации ГБ в мозг, метод морфометрического исследования и выведение крыс из опыта описаны нами ранее [5]. В мышцу лапы имплантировали клетки ГБ в объеме 0,3 мл с концентрацией 6,0 млн в 1 мл суспензии. Через 3, 7 и 14 суток производили забор материала. Контролем во всех опытах служили органы животных, которым интракраниально или внутримышечно вводили в аналогичном объеме раствор Хенкса, служивший средой для клеток ГБ. Исследования показателей производили морфометрическим методом у 4 подопытных и 2 контрольных крыс на каждый из указанных сроков с использованием программы для анализа изображений «CellSens (Olympus, Япония)». При патологоанатомическом вскрытии и на срезах органов диагностировали наличие метастазов. Объектом исследования служили: головной мозг, легкое, сердце, печень, поджелудочная железа, почки. С учетом архитектоники микрососудов легкого на срезах определяли их площади в стенках альвеол и подсчитывали долю (%) их числа с площадью $\geq 20 \text{ мкм}^2$ от числа всех исследованных микрососудов. В остальных органах измеряли ширину микро-

магистралей и определяли их долю (%) с шириной свыше определенных величин: для головного мозга ≥ 1 мкм, для сердца $\geq 1,5$ мкм, для печени $\geq 2,8$ мкм, для поджелудочной железы $\geq 1,6$ мкм.

Все сравниваемые группы на каждый срок и показатель были представлены 300 измерениями в опыте и 150 в контроле.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью *u*-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Через 3 суток перевитые в головной мозг клетки ГБ были представлены образованием со средней площадью среза $0,015$ мм². Опухолевые клетки с периваскулярным расположением начинали внедряться в перитуморальные зоны, находясь на расстоянии $3,5$ – $4,0$ мкм от края опухоли [6]. При внутримышечной имплантации опухолевый узел не превышал размеров $0,2 \times 0,3 \times 0,3$ см. Между тем, при обоих вариантах опыта в исследованных органах регистрировалось увеличение доли (%) микрососудов с широким просветом. В легких контрольных животных средняя доля микрососудов с площадью среза размером $\geq 20,0$ мкм² при интракраниальном или внутримышечном введении раствора Хенкса составляла соответственно (%): $2,0 \pm 0,6$ и $2,3 \pm 0,5$. При имплантации в мозг или в мышцу клеток ГБ показатели для таких сосудов возрастали соответственно до $21 \pm 2,1$ ($p < 0,01$) и $23 \pm 2,5$ ($p < 0,01$). Ткань легких полнокровна, с наличием нейтрофилов в составе клеток крови и в окружении микрососудов (рис. 1). Полагают, что данные элементы играют значительную роль в успешной экстравазации опухолевых клеток, в подготовке ниш для адаптации и последующего внедрения в ткань легкого [7]. Увеличен был просвет микрососудов и в других органах опухоленосителей. В контроле доля широких сосудов была представлена следующими значениями (%): в сердце $4,3 \pm 1,2$ и $3,9 \pm 1,0$, в печени $4,5 \pm 1,3$ и $3,3 \pm 1,0$, в поджелудочной железе $2,8 \pm 0,7$ и $3,2 \pm 0,6$. После имплантации клеток ГБ в мозг или в мышцу показатели составляли соответственно (%): в сердце $27 \pm 2,8$ ($p < 0,01$) и $26 \pm 1,9$ ($p < 0,01$), в печени $31 \pm 2,8$ ($p < 0,01$) и $27 \pm 1,9$ ($p < 0,01$), в поджелудочной железе $30 \pm 2,9$ ($p < 0,01$) и $28 \pm 2,7$ ($p < 0,01$). В ткани головного мозга в обоих вариантах опыта наблюдалось статистически незначимое увеличение доли широких магистралей в микрососудистой сети.

Через 7 суток независимо от места имплантации появлялись метастазы ГБ в легких, представлявшие собой скопления опухолевых

клеток вокруг кровеносных сосудов с распространением в ткань межальвеолярных перегородок (рис. 2). При имплантации ГБ в скелетную мышцу опухолевые клетки регистрировались также и в небольших участках мягкой мозговой оболочки вокруг микрососудов без проникновения в ткань мозга. Увеличение размеров опухолей в мозге и в мышце сочеталось с ростом долей широких микрососудов в органах грудной и брюшной полостей, величина которых не имела статистически значимых отличий от показателей в предыдущий срок исследования. Лишь в ткани головного мозга доля сосудов с широким просветом увеличивалась и составляла в обоих вариантах опыта соответственно (%): $31 \pm 2,4$ ($p < 0,01$) и $23 \pm 2,1$ ($p < 0,01$), против значений в контроле $10 \pm 1,2$ и $12 \pm 1,9$.

На 14-е сутки наибольшая площадь срезов опухоли в головном мозге составляла в среднем $0,16$ мм². Размер узла в мышце лапы достигал $0,7 \times 1,2 \times 0,8$ см. Метастазы в легких регистрировались при обоих вариантах имплантации во всех долях, но наибольшая распространенность диагностировалась у животных с опухолью в мышце. Необходимо отметить, что даже при значительной колонизации метастазами ткани легкого, в печени они отсутствовали, хотя фенестрированный эндотелий микрососудов органа является благоприятным условием для экстравазации опухолевых клеток в ткань печени [8]. Отсутствовали метастазы и в других органах грудной и брюшной полостей, включая почки. Рост опухоли в мышце приводил к дальнейшему распространению опухолевых клеток вдоль микрососудов мягкой мозговой оболочки с внедрением в ткань головного мозга при их периваскулярном расположении (рис. 3). В этом варианте опыта метастазы развивались в органе, клетки глии которого являются основой развития данного вида злокачественного новообразования. Доля микрососудов с широким просветом в органах грудной и брюшной полостей возрастала по сравнению с соответствующими показателями на сроке 3 суток в среднем в $1,4$ – $1,6$ раз. В ткани мозга доля расширенных микрососудов была аналогична по величине с предыдущим сроком исследования.

Таким образом, начиная со времени формирования и роста ГБ, имплантированной в головной мозг или в мышцу, зарегистрировано расширение значительной доли магистралей микрососудистой сети во всех исследованных органах опухоленосителей на протяжении всего срока эксперимента. Независимо от места имплантации опухоль метастазировала в легкие, тогда как в других органах грудной и брюшной полостей метастазы не развивались даже при распространенной колонизации легочной ткани.

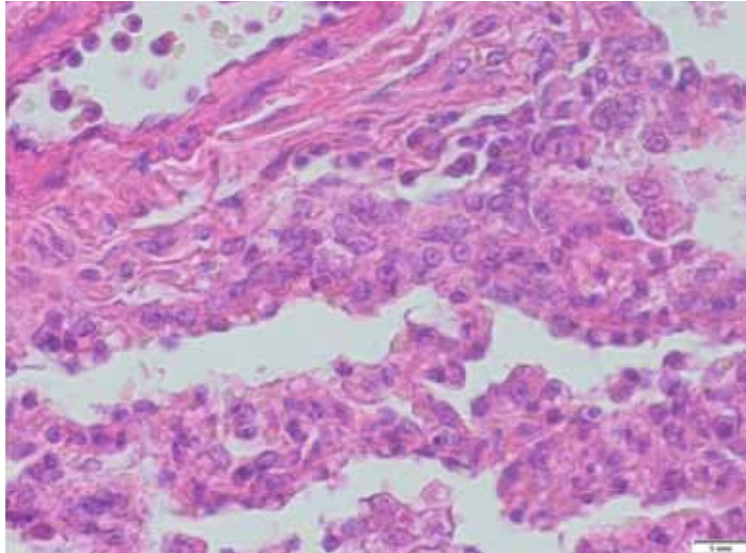


Рис. 1. Гиперемия легкого на 3 сутки после интракраниальной имплантации глиобластомы. Нейтрофилы среди клеток крови и в прилегающих к сосуду тканях. Гематоксилин–эозин. Ув. 320

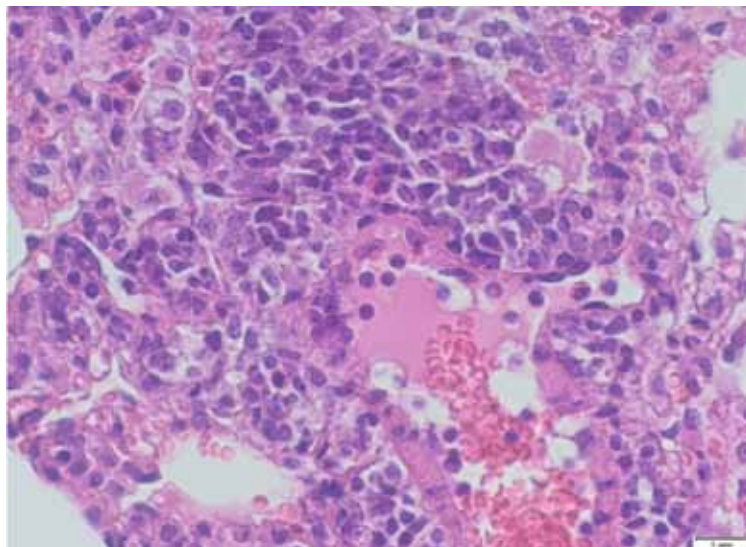


Рис. 2. Клетки опухоли вокруг сосуда легкого с распространением на стенки альвеол на 7 сутки после интракраниальной имплантации глиобластомы. Гематоксилин–эозин. Ув. 320

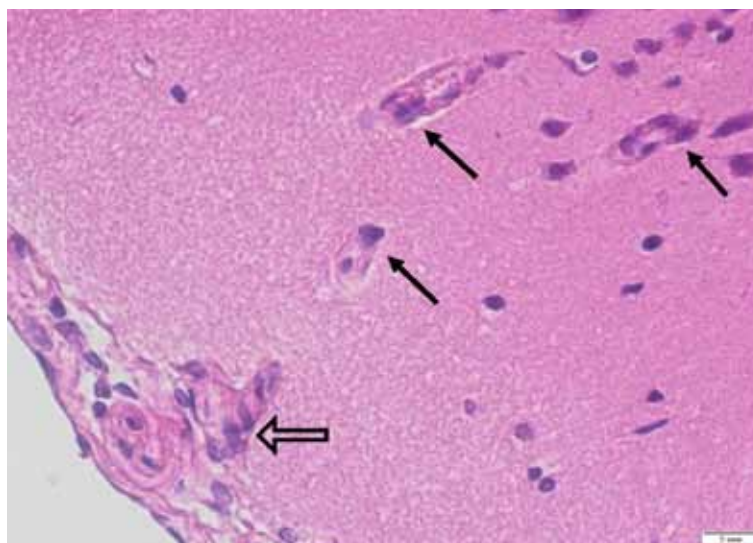


Рис. 3. Клетки опухоли вокруг микрососудов мягкой мозговой оболочки (двойная стрелка) с перивазальным их внедрением в ткань мозга (стрелки) на 14 сутки после внутримышечной имплантации глиобластомы. Гематоксилин–эозин. Ув. 320

Обсуждение

Уже через 3 суток после имплантации интракраниально или внутримышечно зарегистрировано увеличение просвета значительной доли микрососудистой сети во всех исследованных органах опухоленосителей с ростом данного показателя в течение периода наблюдения.

Известно, что основным путем распространения клеток большинства злокачественных опухолей служит кровеносное сосудистое русло. Однако кровоток - неблагоприятная среда для мигрирующих клеток (гидродинамические перегрузки, иммунные атаки, взаимодействие с элементами крови и т.д.). По сравнению с единичными клетками именно многоклеточные опухолевые кластеры наиболее приспособлены для преодоления таких препятствий, а также для процесса экстравазации, адаптации в преметастатических нишах с последующим распространением в паренхиме колонизируемых органов [9–10]. Наличие широких транспортных путей — одно из важных условий успешного продвижения отдельных клеток и их конгломератов к дистантным органам. В связи с этим, установленные изменения в структуре сосудистого русла расцениваются нами как одна из ранних и сохраняющихся в дальнейшем составляющих процесса метастазирования.

Определенный интерес представляет и характер метастазирования в головной мозг ГБ, имплантированной в мышцу. Первоначально опухолевые клетки находились вокруг сосудов мягкой мозговой оболочки с последующим внедрением в ткань мозга с периваскулярной их локализацией. Существуют наблюдения о метастазировании опухолей различного генеза (рака молочной железы, меланомы, и т.д.) в головной мозг с длительным расположением их клеток в контакте с сосудами мозга. Полагают, что именно около мозговых сосудов находятся ниши для первоначального самоподдержания мигрировавших клеток, их адаптации и последующего внедрения в ткань мозга [1, 10]. Однако в ранее проведенном нами исследовании показано, что уже через 6 часов после интракраниальной имплантации ГБ клетки самой опухоли располагались вдоль сосудов хозяина с дальнейшим продвижением их в перитуморальные, а затем и в более удаленные участки ткани мозга в тесном контакте с вновь образованными микрососудами [6]. По-видимому, данный эффект, а также периваскулярное расположение клеток различных по генезу злокачественных новообразований определяются структурно-функциональными особенностями микрососудов и ткани мозга, обеспечивающих деятельность гематоэнцефалического барьера. Выяснение причин особенности рас-

пространения мигрирующих опухолевых клеток в ткани головного мозга требует дальнейших исследований.

Следующим установленным фактом явилось метастазирование ГБ в легкое независимо от места ее имплантации. Данное наблюдение подтверждает предположение, что органотропность метастазирования определяется факторами, продуцируемыми самой опухолью (эпителиально-мезенхимальный переход, образование экзосом с генетическим и секреторным материалом и т.д.), которые в совокупности с элементами других тканевых систем обеспечивают успешное внедрение клеток той или иной опухоли в определенные органы [11].

В проведенном эксперименте выявлены метастазы в легкое глиомы С6, близкой по своим свойствам к ГБ человека [12]. Полученные данные в сочетании с единичными клиническими наблюдениями [13] позволяют рекомендовать исследования легких на наличие метастазов у пациентов с диагностированной мультиформной глиобластомой.

Заключение

Органотропия метастазов ГБ в органах грудной и брюшной полостей была идентична при ее интракраниальной или внутримышечной имплантации.

Зарегистрировано расширение просвета значительной доли микрососудистой сети в тканях головного мозга, в органах грудной и брюшной полостей у опухоленосителей на протяжении всего срока эксперимента (14 суток) независимо от места имплантации ГБ. Данный феномен рассматривается нами как составная часть метастатического процесса.

Наличие в легких метастазов глиомы С6, близкой по своим свойствам к опухоли мозга человека, наряду с единичными клиническими наблюдениями, позволяет рекомендовать диагностическое исследование ткани легких на наличие метастазов у пациентов с мультиформной глиобластомой.

Вклад авторов:

Дубровская В.Ф. — разработка концепции научной работы, получение научных данных, составление черновика рукописи, анализ и интерпретация данной работы, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания. Согласна принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантировать, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы. Долевое участие— 55%.

Костеников Н.А. — получение научных данных, анализ, обсуждение, и интерпретация работы, утверждение публикуемой версии рукописи. Согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантировать, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы. Долевое участие — 15%.

Самойлович М.П. — получение научных данных, редактирование черновика рукописи, анализ и интерпретация данной работы, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания. Долевое участие — 15%.

Кованько Е.Г. — получение научных данных, критический пересмотр данных с внесением ценного интеллектуального содержания. Долевое участие — 5%.

Шашкова О.А. — получение научных данных, составление черновика рукописи, анализ и интерпретация результатов работы. Долевое участие — 5%.

Терехина Л.А. — получение научных данных, анализ и интерпретация результатов работы. Долевое участие — 5%.

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харченко Е.П., Соловьев И.А. Метастазирование и раковая спячка //Онкология. Журнал им П.А. Герцена. 2016;5(5):72-77 [Kharchenko E.P., Soloviev I.A. Metastasis and cancer hibernation. Oncology. P.A. Herzen Journal. 2016; 5(5):72-77 (In Russ).]
2. Мнихович М.В. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в опухолях: современное состояние проблемы //Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. 2013;3:161-171 [Mnikhovich M.V. Intercellular and cell-matrix interactions in tumors: current state of the problem. The Russian Medico-biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov. 2013;3:161-171 (In Russ).]
3. Finley L. Metabolic signal curbs cancer-cell migration // Nature. 2019; 571: 39-40.
4. Cox T.R., Rumney R.M., Schoof E.M. et al. The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase //Nature. 2015;522(7554):106-110.
5. Костеников Н.А., Дубровская В.Ф., Кованько Е.Г. и др. Динамика изменений структурных параметров периваскулярной инвазии глиомы С6 (экспериментальное исследование) //Вопросы онкологии. 2021;67(1):144-149 [Kostenikov N.A., Dubrovskaya V.F., Kovan'ko E.G. et al. Glioma C6 perivascular changes of invasion structural parameters variation (research study). Voprosy onkologii. 2021;67(1):144-149 (In Russ).]
6. Дубровская В.Ф., Самойлович М.П., Костеников Н.А. и др. Изменения параметров внутриопухолевых и дистанционно расположенных микрососудов в процессе роста глиобластомы, имплантированной в мозг крыс //Вопросы онкологии. 2022;68(1):113-117 [Dubrovskaya V.F., Samoylovich M.P., Kostenikov N.A. et al. Changes in the parameters of intra-tumor and remotely located microvessels during the growth of glioblastoma implanted in the brain of rats. Voprosy onkologii. 2022;68(1):113-117 (In Russ).]
7. Yates LR, Knappskog S., Wedge D. et al. Genomic evolution of breast cancer metastasis and relapse //Cancer cell. 2017;32(2):169-184.
8. Oskarsson T., Batlle E., Massagué J. Metastatic stem cells: sources, niches, and vital pathways //Cell stem cell. 2014;14(3):306-321.
9. Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V. et al. Cancer invasion: patterns and mechanisms //Acta Naturae. 2015;7(2 (25)):17-28.
10. Lambert A., Pattabiraman D., Weinberg R. Emerging biological principles of metastasis //Cell. Review. 2019;168(4):670-691.
11. Hoshino A., Costa-Silva B., Shen TL. et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis //Nature. 2015;527(7578):329-335.
12. Giakoumettis D., Kritis A., Foroglou N. C6 cell line: the gold standard in glioma research //Hippokratia. 2018;22(3):105-112.
13. Жетписбаев Б.Б., Исханова Б.А. Метастаз глиобластомы в легкое (случай из практики) //Журн. Медицина. 2015;5(155):29-31 [Zhetpisbaev B.B., Isakhanova B.A. Glioblastoma metastasis in the lung (a case from practice). Zhurn. Medicine. 2015;5(155):29-31 (In Russ).]

Поступила в редакцию 14.06.2022 г.

V.F. Dubrovskaya, N.A. Kostenikov, M.P. Samoylovich, E.G. Kovan'ko, O.A. Shashkova, L.A. Terekhina

Comparative study of metastasis of glioblastoma (glioma C6) implanted in the brain or skeletal muscle of rats

Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies Russian Federation Ministry of Health, St Petersburg, Russia

The aim. The aim of the work was to establish the organotropy of metastases of glioblastoma (glioma C6) implanted intracranially or intramuscularly, as well as to determine the diameter of the blood vessels of the microvascular network in the organs of tumor-bearing animals (rats).

Materials and methods. The objects of the study were: the brain, organs of the thoracic and abdominal cavities in rats. The studies were carried out on histological preparations visually and morphometrically from the 3 up to 14 day after implantation of the tumor.

Results. With both methods of glioblastoma implantation, metastases in the lung were diagnosed. An increase in the pro-

portion (%) of microvessels with a wide diameter was recorded in all the organs studied and throughout the entire duration of the experiment.

Conclusions. The organotropy of glioblastoma metastases does not depend on the place of its implantation. The expansion of the microvascular network in the organs of tumor car-

riers is considered as a phenomenon related to the process of metastasis. The expediency of lung examination for the presence of metastases in patients with diagnosed glioblastoma multiforme is discussed.

Key words: glioblastoma, implantation, microvessels, metastasis, organotropy

Сведения об авторах

Дубровская Виолетта Фёдоровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории гибридной технологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская д. 70, dubrovskaya_vf@mail.ru

Костеников Николай Анатольевич, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории радиофармацевтических технологий ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70, nkostenikov@yandex.ru

Самойлович Марина Платоновна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории гибридной технологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70, mpsamoylovich@gmail.com

Кованько Елена Георгиевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории радиофармацевтических технологий ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70, egkovanko@mail.ru

Шашкова Ольга Александровна, старший научный сотрудник лаборатории гибридной технологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70, ujinolga@yandex.ru

Терехина Лидия Александровна, научный сотрудник лаборатории гибридной технологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70, terehina.l@list.ru

Dubrovskaya Violetta Fyodorovna, Doct. Med. Sci., Leading researcher Hybridom technology Lab, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Russian Federation Ministry of Health, 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochny Vill., Leningradskai Str. 70, dubrovskaya_vf@mail.ru

Kostenikov Nikolay Anatol'evitch, Doct. Med. Sci., Chief Researcher of Radiopharmaceutical technologies Lab, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Russian Federation Ministry of Health, 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochny Vill., Leningradskai Str. 70, nkostenikov@yandex.ru

Samoylovich Marina Platonovna, Doct. Med. Sci., Chief Researcher, Chief of Hybridom technology Lab, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Russian Federation Ministry of Health, 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochny Vill., Leningradskai Str. 70, mpsamoylovich@gmail.com

Kovan'ko Elena Georgievna, Cand. Biol. Sci., Senior Research of Radiopharmaceutical technologies Lab, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Russian Federation Ministry of Health, 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochny Vill., Leningradskai Str. 70, egkovanko@mail.ru

Shashkova Olga Aleksandrovna, Senior Research Hybridom technology Lab, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Russian Federation Ministry of Health, 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochny Vill., Leningradskai Str. 70, ujinolga@yandex.ru

Terekhina Lidia Aleksandrovna, Researcher of Hybridoma Technology Lab, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Russian Federation Ministry of Health, 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochny Vill., Leningradskai Str. 70, terehina.l@list.ru

*Е.А. Бусько^{1,2}, К.В. Козубова¹, И.Д. Амелина¹, П.А. Сапронов¹, Е.А. Туркевич¹,
В.О. Смирнова¹, Е.В. Костромина^{1,3}, Р.А. Кадырлеев¹, Э.С. Любимская¹,
А.Б.К. Байрамова¹, Л.Н. Шевкунов¹, С.С. Багненко^{1,3}, А.М. Карачун¹*

Редкое клиническое наблюдение: склерозирующая ангиоматозная узловая трансформация селезенки. Корреляционный анализ лучевой картины с патоморфологическими данными

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Склерозирующая ангиоматозная трансформация селезенки представляет собой пролиферативное поражение сосудов селезенки неизвестной этиологии, которое не имеет патогномичного симптомокомплекса и, в большинстве случаев, является случайной находкой при обследовании по поводу иных заболеваний. Учитывая редкость патологии, определить характерные признаки образования по результатам мультимодальной диагностики крайне затруднительно, поэтому данные доброкачественные очаговые изменения следует дифференцировать с метастатическим поражением селезенки или иными злокачественными новообразованиями. Целью данной работы явилось определение лучевых характеристик склерозирующей ангиоматозной трансформации селезенки путем проведения сравнительного анализа результатов гистологического исследования с данными компьютерной томографии и контрастно-усиленного ультразвукового исследования.

Ключевые слова: склерозирующая ангиоматозная узловая трансформация, компьютерная томография, контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, Sonovue, селезенка, спленэктомия

Введение

Очаговые образования селезенки — достаточно редкая патология, не имеющая широкого распространения в медицинской практике. По данным литературы частота встречаемости данных изменений составляет примерно 0,6% в контексте впервые выявленных новообразований различных локализаций [1]. Очаговое поражение селезенки нередко клинически бессимптомно и выявляется случайно, зачастую при обследовании по поводу сопутствующих заболеваний. Некоторые пациенты имеют неспецифические

жалобы, проявляющиеся снижением массы тела, болями в животе, повышением температуры тела, слабостью и утомляемостью. Отсутствие патогномичных симптомов вызывает трудности при постановке диагноза и зачастую общие жалобы остаются незамеченными.

Склерозирующая ангиоматозная узловая трансформация (САУТ) — чрезвычайно редкое доброкачественное поражение селезенки неясной этиологии, характеризующееся выраженной пролиферацией сосудов с их склерозом. Впервые как самостоятельная нозология данное заболевание было описано в 2004 г. Martel M. и соавт. [2] на основе 25 практических наблюдений, и по данным недавнего систематического обзора в литературе с 2004 по 2020 г. описано всего 230 случаев данной патологии у пациентов с гистологически верифицированным заболеванием по данным полной или частичной спленэктомии. Распространенность САУТ немного выше у женщин, чем у мужчин (52,1% женщин; 47,9% мужчин), средний возраст в этом исследовании составил 46 лет [3].

Дифференциальный ряд САУТ включает в себя как доброкачественные, так и злокачественные очаговые образования селезенки, поэтому без морфологической верификации сложно убедительно высказаться о природе поражения [3–6]. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) относительно новая технология, которая обеспечивает визуализацию микрососудистой архитектоники очага и позволяет с большей точностью дифференцировать образование, чем ультразвуковое исследование в серошкальном режиме [7–9]. Результаты КУУЗИ с использованием эхоконтрастного препарата второго поколения на основе гексафторида серы (Соноvue) для дифференциальной диагностики САУТ селезенки довольно редко встречаются в иностранной и отсутствуют в отечественной литературе, что делает затруднительным опреде-

ление характерных паттернов контрастирования образования [5, 10, 11]. Определение семиотики САУТ является актуальной задачей в связи с важностью дифференциальной диагностики со злокачественными изменениями селезенки.

Целью данной работы явилось определение лучевых характеристик склерозирующей ангиоматозной трансформации селезенки, путем проведения сравнительного анализа результатов гистологического исследования с данными компьютерной томографии (КТ) и КУУЗИ.

Результаты исследования

Клинический случай. Пациентка Р., 48 лет, обратилась по месту жительства с жалобами на чувство дискомфорта в верхнем отделе живота, чувство тяжести и умеренные боли в левом подреберье. При обследовании в рамках диспансеризации по данным КТ с контрастным усилением (КУ) было выявлено образование селезенки, которое по лучевым характеристикам было интерпретировано как гемангиома, дифференциальный диагноз проводился с лимфомой. По данным ПЭТ-КТ отмечалась умеренная фиксация радиофармпрепарата в образовании, данных за патологию лимфоузлов получено не было. Для уточнения диагноза пациентка обратилась в

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Результаты комплексного обследования (КТ с КУ и КУУЗИ) и увеличение размеров образования в 1,5 раза в течение 6 мес не позволили исключить злокачественный характер изменений селезенки.

Трепан-биопсия образования с целью морфологической верификации не проводилась ввиду высокого риска геморрагических осложнений. Тактика лечения была обсуждена на мультидисциплинарной врачебной комиссии, по результатам которой было принято решение о выполнении оперативного вмешательства в объеме спленэктомии с целью подтверждения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

Данные гистологического исследования (рис. 1, 2).

Образование селезенки состоит из пролиферата веретенновидных клеток и лимфоплазмочитарного инфильтрата, имеет тенденцию к узловому паттерну роста и сосредоточено вокруг малого и среднего размера сосудистых элементов. Образование имеет гиалинизированную строму с заключёнными в ней форменными элементами крови, тканевыми макрофагами и сидерофагами, щелевидными и расширенными сосудами. Между участками стромы определяются фокусы пролиферирующей красной пульпы. Клетки без признаков атипии и митозов.

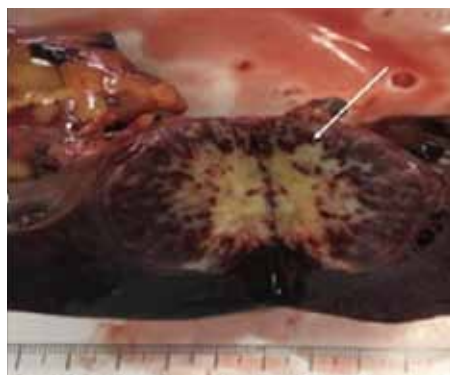


Рис. 1. Макропрепарат удалённой селезёнки с образованием. На разрезе субкапсулярно расположен плотный отграниченный узел темно-вишневого цвета с центральной зоной фиброза (стрелка) и прожилками серо-желтого цвета, капсула селезёнки интактна

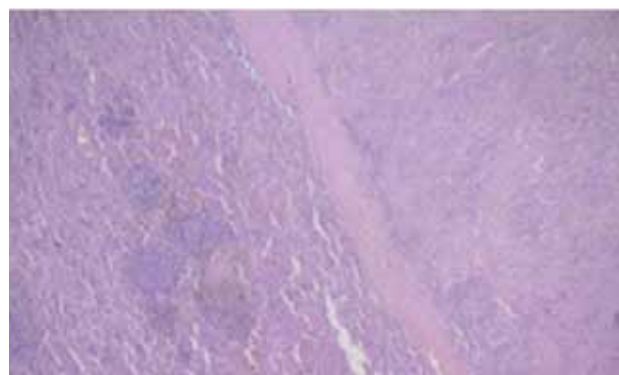


Рис. 2. Микропрепарат образования селезёнки. Окраска гематоксилин — эозин, ув. 200.

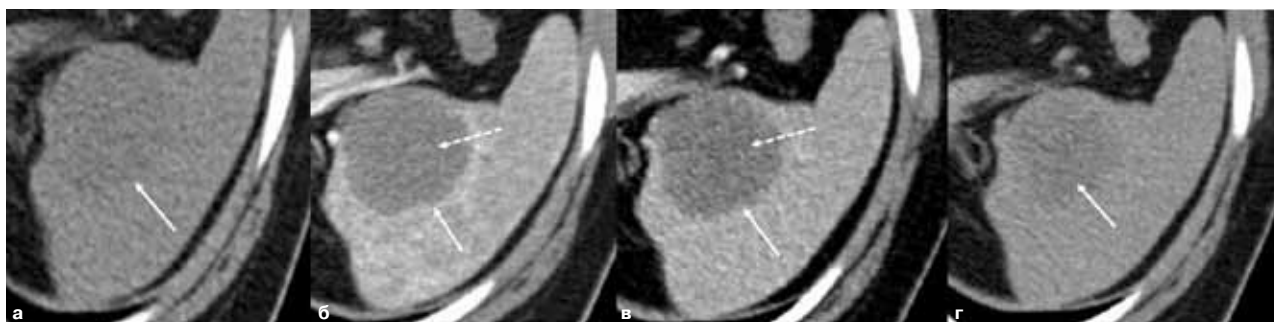


Рис. 3. а–г. Снимки КТ с КУ в различные фазы контрастирования [12]. Аксиальный срез брюшной полости на уровне изменений в селезёнке. а — при нативном сканировании в селезёнке субкапсулярно определяется гиподенсное образование округлой формы с ровным контуром (стрелка); б, в — артериальная и венозная фазы контрастирования: образование постепенно накапливает контрастный препарат преимущественно по периферии (стрелка) с гиподенсной зоной в центральной части (пунктирная стрелка); г — венозная фаза: сохранение гиподенсной зоны в центральных отделах образования (стрелка)



Рис. 4. Ультразвуковое исследование в серошкальном режиме. В проекции ворот селезёнки определяется округлое гетерозогенное образование с четкими ровными контурами, диаметром более 4 см (между стрелками)

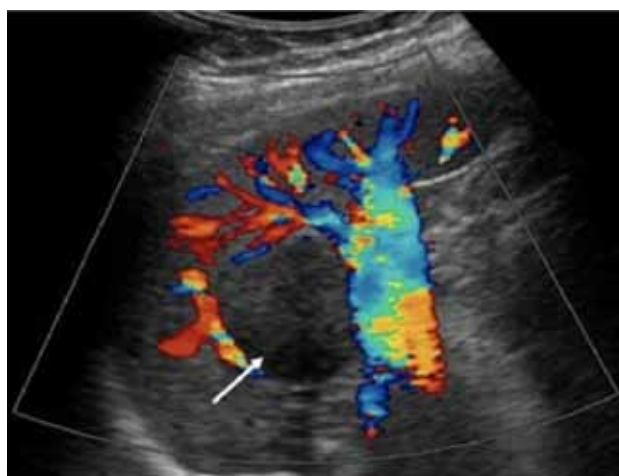


Рис. 5. Ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК). Отсутствие кровотока в структуре образования (стрелка)

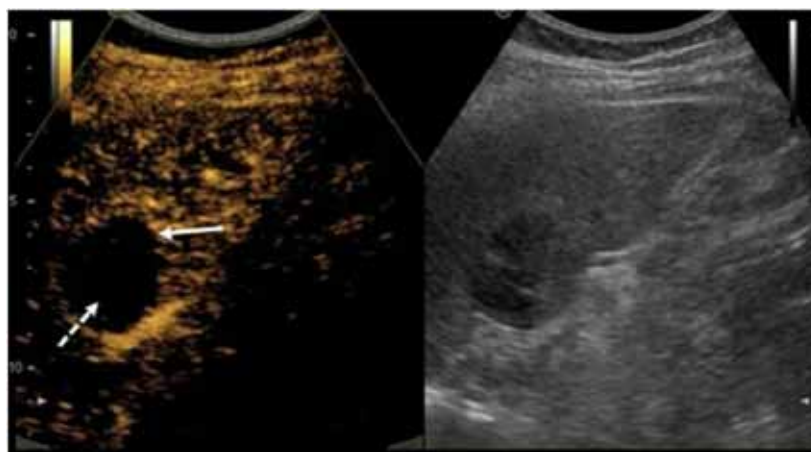


Рис. 6. КУУЗИ (Соноvue 2,5 мл). Артериальная фаза: отмечается незначительное усиление контрастирования по периферии образования (стрелка), центральная часть аконтрастна (пунктирная стрелка)

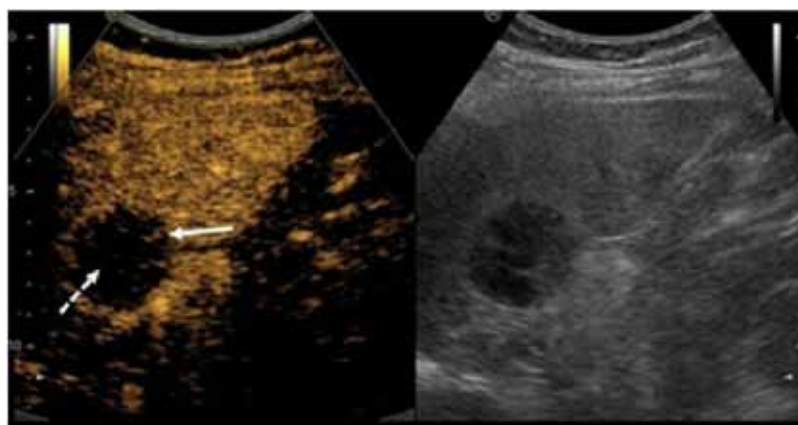


Рис. 7. КУУЗИ (Соноvue 2,5 мл). Венозная фаза: отмечается более яркое центрипетальное контрастирование по периферии образования, визуализируются извитые сосуды (стрелка). Центральная часть остается аконтрастной (пунктирная стрелка)

По результатам иммуногистохимического анализа: CD68-положительный в гистиоцитах, CD31-положительный в синусоидальных сосудах, CD34-положительный в капиллярах. Гистологическое заключение: склерозирующая ангиоматозная нодулярная трансформация селезёнки. Данные компьютерной томографии (рис. 3, а-г).

Данные мультипараметрического ультразвукового исследования на рис. 4–8.

По результатам корреляционного анализа данных гистологического исследования и лучевых характеристик САУТ, было определено схематическое изображение сосудистого рисунка (паттерна контрастирования) (рис. 9).

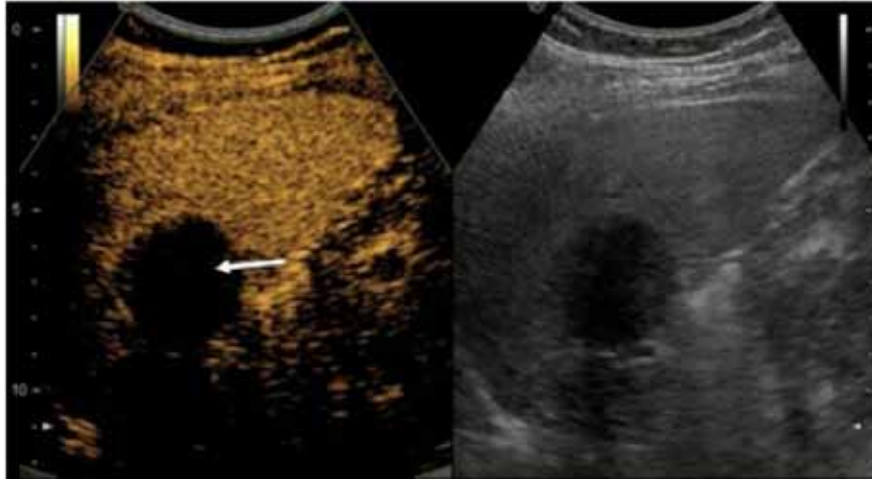


Рис. 8. КУУЗИ (Соновью 2,5 мл). Отсроченная фаза: отсутствие контрастного усиления в структуре образования (стрелка)



Рис. 9. Схематическое изображение паттерна контрастирования САУТ селезенки, зарегистрированного при КУУЗИ

Обсуждение

Ретроспективный анализ патоморфологической и лучевой картины САУТ селезенки показал, что центральной зоне фиброза, определяемой на макропрепарате, соответствовала аконтрастная зона, которая визуализировалась во все фазы контрастирования по данным КТ и КУУЗИ. Красная пульпа, содержащая сосудистый компонент и определяемая по данным морфологического исследования в периферической части САУТ, соответствовала периферическому контрастному усилению по данным КТ и КУУЗИ. Использование эхоконтрастов в режиме реального времени позволило визуализировать извитые сосуды, имеющие центрипетальное направление.

Выводы

Данное клиническое наблюдение представляет интерес в связи с отсутствием патогномичных симптомов САУТ, и, как следствие, редко диагностируемой патологией, что во многом объясняет возникшие трудности дооперационного обследования и постановки окончательно-

го клинического диагноза. Несмотря на то, что САУТ селезенки встречается крайне редко, вероятность такого поражения следует учитывать при проведении дифференциально-диагностического поиска. По результатам корреляционного анализа можно предположить, что паттерн контрастирования при САУТ характеризуется наличием гиперконтрастной зоны по периферии образования в артериальную фазу и аконтрастной центральной зоны во все фазы контрастирования.

Учитывая тот факт, что в литературе накоплен малый опыт по диагностике данной патологии, вывод о характере контрастирования предположителен и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанова Ю.А., Алимурзаева М.З., Ионкин Д.А. Ультразвуковая дифференциальная диагностика кист и кистозных опухолей селезенки // Медицинская визуализация. 2020;24(3):63–75 doi:10.24835/1607-0763-2020-3-63-75 [Stepanova YuA, Alimurzaeva MZ, Ionkin DA. Ultrasonic differential diagnostics of cyst and cystic tumors of the spleen // Vtditsinskaya vizualizatsiya. 2020;24(3):63–75. (In Russ.)]. doi:10.24835/1607-0763-2020-3-63-75
2. Martel M, Cheuk W, Lombardi L et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT): report of 25 cases of a distinctive benign splenic lesion // Am J Surg Pathol. 2004;28:1268. doi:10.1097/01.pas.0000138004.54274.d3
3. Mehmet Aziret, Fahri Yilmaz, Yasin Kalpakci et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation presenting with thrombocytopenia after laparoscopic splenectomy-

- case report and systematic review of 230 patients // *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;60:201–210. doi:10.1016/j.amsu.2020.10.048
4. Wang, Tian-Bao et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen: A case report and literature review // *Oncology letters*. 2016;12(2):928–932. doi:10.3892/ol.2016.4720
 5. Demirci I, Kinkel H, Antoine D et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen mimicking metastasis of melanoma: a case report and review of the literature // *J Med Case Reports*. 2017;11(1):251. doi:10.1186/s13256-017-1400-6
 6. Алексеев К.Н., Багненко С.С., Бойков И.В. Путеводитель по лучевой диагностике органов брюшной полости: атлас рентгено-, УЗИ, КТ и МРТ-изображений. Спб.: «Медкнига “ЭЛБИ”», 2014 [Alekseev KN, Bagnenko SS, Bojkov IV. A guide to abdominal radiology: an atlas of X-ray, ultrasound, CT, and MRI images. Saint-Petersburg: «Medical book “ELBI”», 2014 (In Russ.)].
 7. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version) // *Ultraschall Med*. 2018;39(2):e2–e44. doi:10.1055/a-0586-1107
 8. Кадырлеев Р.А., Бусько Е.А., Костромина Е.В. и др. Ультразвуковое исследование с контрастированием в алгоритме диагностики солидных образований почек // *Лучевая диагностика и терапия*. 2021;12(1):14–23 doi:10.22328/2079-5343-2020-12-1-14-23 [Kadyrleev RA, Busko EA, Kostromina EV et al. Diagnostic algorithm of solid kidney lesions with contrast-enhanced ultrasound // *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2021;12(1):14–23. (In Russ.)]. doi:10.22328/2079-5343-2020-12-1-14-23
 9. Бусько Е.А. Паттерны контрастного ультразвукового исследования молочной железы // *Радиология — практика*. 2017;64(4):6–17. [Busko E.A. Breast contrast ultrasound patterns. *Radiology — practice*, 2017;64(4):6–17 (In Russ.)].
 10. Gutzeit A, Stuckmann G, Dommann-Scherrer C. Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT) of the spleen: sonographic finding // *J Clin Ultrasound*. 2009;37:308. doi:10.1002/jcu.20549
 11. Cao JY, Zhang H, Wang WP. Ultrasonography of sclerosing angiomatoid nodular transformation in the spleen // *World J Gastroenterol*. 2010;16:3727. doi: 10.3748/wjg.v16.i29.3727
 12. Буровик, И.А., Локшина А.А., Кулёва С.А. Оптимизация методики мультиспиральной компьютерной томографии при динамическом наблюдении онкологических больных // *Медицинская визуализация*. 2015;(2):129–134 [Burovik IA, Lokshina AA, Kulyeva SA. Multislice Computed Tomography Optimization for Monitoring Patients with Oncology // *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2015;(2):129–134 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 05.04.2022 г.

E.A. Busko^{1,2}, K.V. Kozubova¹, I.D. Amelina¹, P.A. Sapronov¹, E.A. Turkevich¹, V.O. Smirnova¹, E.V. Kostromina^{1,3}, R.A. Kadyrleev¹, E.S. Lyubimskaya¹, A.B.K. Bairamova¹, L.N. Shevkunov¹, S.S. Bagnenko^{1,3}, A.M. Karachun¹

Rare case report: Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen. Correlation analysis of the radiology examination with pathomorphological analysis

¹ Federal State Budgetary Institute N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg
² St. Petersburg State University, Saint-Petersburg
³ Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St Petersburg State Pediatric Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg

Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen is a rare proliferative lesion of the spleen vessels of unknown etiology, which does not have a pathognomonic symptom and, in most cases, is an accidental finding during examination for other diseases. Given the rare occurrence, it is extremely difficult to determine the typical marks of this lesion based on the results of multimodal diagnostics, therefore this benign lesion should be differentiated from metastatic lesion of the spleen or other malignant neoplasms. The main purpose of this clinical case was to determine the radiation characteristics of sclerosing angiomatoid transformation of the spleen by comparing the results of histological examination with data from computed tomography and contrast-enhanced ultrasound.

Key words: sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT), computed tomography (CT), contrast-enhanced ultrasound (CEUS), Sonovue, spleen, splenectomy

Сведения об авторах

Бусько Екатерина Александровна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, врач ультразвуковой диагност, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, доцент НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина», медицинский факультет СПбГУ, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, katrn@mail.ru

Козубова Ксения Вячеславовна, аспирант научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, врач ультразвуковой диагност отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, dr.kozubova@yandex.ru

Амелина Инна Дмитриевна, младший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, врач рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, Dr.innamelina@gmail.com

Сапронов Павел Александрович, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, sapronovmd@gmail.com

Туркевич Елена Александровна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, tea-morfolog@bk.ru

Смирнова Виктория Олеговна, канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, bashlyk_viktoriya@mail.ru

Костромина Екатерина Викторовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, врач ультразвуковой диагност, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, доцент кафедры лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, terik-dog@mail.ru

Кадырлеев Роман Андреевич, аспирант научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, врач ультразвуковой диагност отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, romankadyrleev@gmail.com

Любимская Эльвира Сергеевна, ординатор отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, elialiubimskaia@gmail.com

Байрамова Айбенуз Бахруз Кызы, ординатор отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, abbairamova@gmail.com

Шевкунов Лев Николаевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, levka1978@mail.ru

Багненко Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, заведующий научным отделением, ведущий научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, профессор кафедры лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, bagnenko_ss@mail.ru

Карачун Алексей Михайлович, д-р мед. наук, доцент, заведующий отделением абдоминальной онкологии, руководитель научного отделения опухолей желудочно-кишечного тракта ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68, Dr.A.Karachun@gmail.com

Busko Ekaterina, Doct of Med. Sci., associate professor, leading researcher of Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, ultrasound diagnostic specialist, radiologist of Department of Radiation Diagnostics of the NMRC Oncology named after N.N. Petrov Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St.-Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, Associate professor of St Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., St Petersburg, 199034, Russia, katrn@mail.ru

Kozubova Kseniya, postgraduate student of Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, ultrasound diagnostic specialist of Department of Radiation Diagnostics of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, dr.kozubova@yandex.ru

Amelina Inna, research assistant of Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, radiologist of Department of Radiation Diagnostics of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, Dr.innamelina@gmail.com

Sapronov Pavel, oncologist of the Department of Abdominal Oncology of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, sapronovmd@gmail.com

Turkevich Elena, pathologist of Pathology Department of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, tea-morfolog@bk.ru

Smirnova Viktoriya, Cand. Med. Sci., pathologist of Pathology Department of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, bashlyk_viktoriya@mail.ru

Kostromina Ekaterina, Cand. Med. Sci., Senior Researcher of Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, ultrasound diagnostic specialist, radiologist of Department of Radiation Diagnostics of the NMRC Oncology named after N.N. Petrov Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, Associate professor of St Petersburg Pediatric State University, 2 Litovskaya str., St-Petersburg, 194100, Russia, terik-dog@mail.ru

Kadyrleev Roman, postgraduate student of Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, ultrasound diagnostic specialist of Department of Radiation Diagnostics of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, romankadyrleev@gmail.com

Lubimskaya Elvira, graduate student of Department of Radiation Diagnostics of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, elialiubimskaia@gmail.com

Bairamova Aibenz, graduate student of Department of Radiation Diagnostics of the NMRC Oncology named after N.N. Petrova Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, abbairamova@gmail.com

Shevkunov Lev, Cand. Med. Sci., Senior Researcher of Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Head of Department of Radiation Diagnostics of the NMRC Oncology named after N.N. Petrov Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, levka1978@mail.ru

Bagnenko Sergey, Doc. Med. Sci., associate professor, leading researcher, Head of Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology of the NMRC Oncology named after N.N. Petrov Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St.-Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, Professor of St.-Petersburg Pediatric State University, 2 Litovskaya str., St Petersburg, 194100, Russia, bagnenko_ss@mail.ru

Karachun Aleksey, Doct. of Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Head of the Department of Tumors of the Gastrointestinal Tract of the NMRC Oncology named after N.N. Petrov Ministry of health of Russia, 68 Leningradskaya str., St Petersburg, Pesochny, 197758, Russia, Dr.A.Karachun@gmail.com

