



ISSN: 2687-0533 Print

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
**ЮЖНО-РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
**SOUTH RUSSIAN JOURNAL  
OF CANCER**

**Том 1 № 1, 2020**

**Vol. 1 № 1, 2020**

[www.cancersp.com](http://www.cancersp.com)



PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
**SOUTH RUSSIAN JOURNAL  
 OF CANCER**

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Oleg I. Kit,**  
 Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov-on-Don, Russia

**DEPUTY CHIEF EDITOR**

**Aleksei Yu. Maksimov**  
 Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov-on-Don, Russia

**EXECUTIVE SECRETARY**

**Elena A. Dzhenkova**  
 Dr. Sci. (Biol.), associate Prof., Rostov-on-Don, Russia

**EDITORIAL BOARD**

**Irina A. Baldueva,**  
 Dr. Sci. (Med.), Saint Petersburg, Russia

**Lyubov Yu. Vladimirova,**  
 Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov-on-don, Russia

**Marina A. Engibaryan,**  
 Dr. Sci. (Med.), Rostov-on-don, Russia

**Elena Yu. Zlatnik,**  
 Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov-on-don, Russia

**Tatyana Yu. Semiglazova,**  
 Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg, Russia

**Aleksandr V. Snezhko,**  
 Dr. Sci. (Med.), associate Prof., Rostov-on-don, Russia

**Natalya V. Soldatkina,**  
 Dr. Sci. (Med.), Rostov-on-don, Russia

**Aleksandr V. Soldatov,**  
 Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Rostov-on-don, Russia

**Aleksandr G. Khitryan,**  
 Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov-on-don, Russia

**Tatyana P. Shkurat,**  
 Dr. Sci. (Biol.), Prof., Rostov-on-don, Russia

Designer: **Sergei I. Khodosov**  
 Translator: **Natalya G. Popova**  
 Corrector: **Irina S. Pigulevskaya**

**Founder and Publisher:**  
 Autonomous Non-profit Organization "Perspectives of Oncology"  
 (ANO "Perspectives of Oncology")

**Editorial and publisher address:**  
 63 14 line, Rostov-on-Don 344037,  
 Russian Federation  
 E-mail: info@cancersp.com  
 Pfone: +7 903-547-04-62, +7 863-295-53-62  
 www.cancersp.com

**Registration number:**  
 PI No. FS 77-77100, 28 Oct. 2019.

Printed by "P-Center".  
 13 Akademika Koroljova, 129515 Moscow, Russia  
 Circulation of 50 copies, quarterly. Free price.

Submitted for publication 10.03.2020

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
**ЮЖНО-РОССИЙСКИЙ  
 ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Кит О.И.,**  
 чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Максимов А.Ю.,**  
 д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**Дженкова Е.А.,**  
 д.б.н., доцент, Ростов-на-Дону, Россия

**РЕДКОЛЛЕГИЯ**

**Балдуева И.А.,**  
 д.м.н., Санкт-Петербург, Россия

**Владимирова Л.Ю.,**  
 д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия

**Енгибарян М.А.,**  
 д.м.н., Ростов-на-Дону, Россия

**Златник Е.Ю.,**  
 д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия

**Семиглазова Т.Ю.,**  
 д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия

**Снежко А.В.,**  
 д.м.н., доцент, Ростов-на-Дону, Россия

**Солдаткина Н.В.,**  
 д.м.н., Ростов-на-Дону, Россия

**Солдатов А.В.,**  
 д.ф.-м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия

**Хитарьян А.Г.,**  
 д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия

**Шкурят Т.П.,**  
 д.б.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия

Дизайнер: **Ходосов С.И.**  
 Переводчик: **Попова Н.Г.**  
 Корректор: **Пигулевская И.С.**

**Издатель и учредитель:**  
 Автономная некоммерческая организация  
 «Перспективы онкологии» (АНО «Перспективы онкологии»)

**Адрес редакции и издателя:**  
 344037, Российская Федерация, Ростовская область,  
 г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63  
 E-mail: info@cancersp.com  
 Телефон: +7 903-547-04-62, +7 863-295-53-62  
 www.cancersp.com

**Регистрационный номер:**  
 ПИ № ФС 77 - 77100 от 28 октября 2019 г.

Отпечатано в типографии «П-Центр»  
 129515, Россия, Москва ул. Академика Королева, 13  
 Тираж 50 экз, ежеквартально. Цена свободная.

Подписано в печать 10.03.2020

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the prognostic significance  
of some biological factors in local  
and generalized clear cell renal cancer  
*A.N.Shevchenko, A.A.Breus, I.V.Neskubina,  
E.A.Dzhenkova, E.V.Filatova, D.A.Shvyrev* ..... 6

The level of sex hormones and the severity of hyperplastic  
processes in the genital tract in women with chronic  
chlamydia infection  
*N.K.Guskova, E.V.Verenikina, T.Yu.Myagkova, A.P.Menshenina, E.A.Guskova,  
N.V.Chernikova, O.N.Selyutina* ..... 23

REVIEW

Problem of chronic pain in oncology and ways  
to overcome it  
*T.P.Protasova, A.S.Goncharova, G.V.Zhukova, E.A.Lukbanova,  
S.Yu.Tkachev, M.V.Mindar* ..... 32

Adoptive cell therapy: achievements of recent years  
*T.V.Shamova, A.O.Sitkovskaya, L.N.Vashchenko, E.E.Kechedzhieva*..... 43

CLINICAL CASE  
REPORTS

Adenosquamous cell cancer of the prostate:  
A clinical case  
*A.A.Krashennnikov, K.M.Nyushko, N.V.Vorobev, Kh.R.Maltsagova,  
B.Ya.Alekseev, N.N.Volchenko, A.B.Bruslinskaya, A.D.Kaprin*..... 60

Treatment of localized renal cancer  
*N.G.Kulchenko*..... 69

Features of differential diagnostics of pediatric  
acute monocytic leukemia (AML-M5a) on the example  
of a clinical case  
*O.I.Kit, N.K.Guskova, O.N.Selyutina, V.V.Dmitrieva, I.A.Novikova, I.S.Torpudzhyan,  
V.R.Zakharchenko*..... 76

ОРИГИНАЛЬНЫЕ  
СТАТЬИ

Оценка прогностической значимости некоторых биологических факторов при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки  
*А.Н.Шевченко, А.А.Бреус, И.В.Нескубина, Е.А.Дженкова, Е.В.Филатова, Д.А.Швырёв* ..... 6

Уровень половых гормонов и степень выраженности гиперпластических процессов в генитальном тракте у женщин с хронической хламидийной инфекцией  
*Н.К.Гуськова, Е.В.Вереникина, Т.Ю.Мягкова, А.П.Меньшенина, Е.А.Гуськова, Н.В.Черникова, О.Н.Селютина*..... 23

## ОБЗОРЫ

Проблема хронической боли в онкологии и возможные пути ее преодоления  
*Т.П.Протасова, А.С.Гончарова, Г.В.Жукова, Е.А.Лукбанова, С.Ю.Ткачев, М.В.Миндарь* ..... 32

Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет  
*Т.В.Шамова, А.О.Ситковская, Л.Н.Ващенко, Э.Э.Кечеджиева*..... 43

КЛИНИЧЕСКИЕ  
НАБЛЮДЕНИЯ

Аденоплоскоклеточный рак предстательной железы: случай из практики  
*А.А.Крашенинников, К.М.Нюшко, Н.В.Воробьев, Х.Р.Мальцагова, Б.Я.Алексеев, Н.Н.Волченко, А.Б.Бруслинская, А.Д.Каприн*..... 60

Лечение локализованного рака почки  
*Н.Г.Кульченко*..... 69

Особенности дифференциальной диагностики острого моноцитарного лейкоза (ОМЛ-М5а) у детей на примере клинического случая  
*О.И.Кит, Н.К.Гуськова, О.Н.Селютина, В.В.Дмитриева, И.А.Новикова, И.С.Торпуджян, В.Р.Захарченко* ..... 76

## ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ

А.Н. Шевченко, А.А. Бреус\*, И.В. Нескубина, Е.А. Дженкова, Е.В. Филатова, Д.А. Швырёв

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** С помощью ROC-анализа оценить прогностическую значимость биологических факторов VEGF-A, sVEGF-R1, VEGF-D, FGF, EGF, EGFR, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, СТГ-рилизинга в тканях почки (ткань опухоли, ткань перифокальной зоны и условно интактная ткань) при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки.

**Материалы и методы.** В исследовании включены две группы больных. Первая – 50 больных с локальным раком почки ( $T_{1-3}N_0M_0$ ), вторая группа – 50 больных с метастатическим раком почки ( $T_{1-4}N_0M_1$ ). В работе использовали 10% цитозольные фракции опухолевой ткани почки. Содержание ростовых факторов – VEGF-A, sVEGF-R1, VEGF-D, FGF, EGF, EGFR, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, СТГ-рилизинга определяли методом ИФА с использованием стандартных тест-систем. Для оценки прогностически неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на генерализацию опухолевого процесса, применили бинарную логистическую регрессию и ROC-анализ.

**Результаты.** С помощью ROC-анализа обнаружены диагностически значимые биомаркеры прогрессии и их критические значения при светлоклеточном раке почки (для условно интактной ткани эти значения VEGF-A  $\leq 9107,9$  пг/г ткани, VEGF-R1  $\leq 122,8$  нг/г ткани, FGF  $\leq 364,7$  пг/г ткани, IGF-2  $\leq 148$  нг/г ткани, для ткани перифокальной зоны VEGF-A  $\leq 5839,6$  пг/г ткани и для ткани опухоли VEGF-A  $> 9622,5$  пг/г ткани, FGF  $\leq 435,1$  пг/г ткани, СТГ  $\leq$  рилизинг-158,6 нг/г ткани). Полученные данные могут способствовать оптимизации прогноза заболевания.

**Заключение.** Таким образом, найдены наиболее прогностически значимые маркеры прогрессии светлоклеточного рака почки – VEGF-A, FGF, СТГ-рилизинг, что может быть дополнительным критерием дифференциальной диагностики прогрессирования и мониторинга светлоклеточного рака почки.

### Ключевые слова:

ROC-анализ, светлоклеточный рак почки, локальный рак, генерализованный рак, факторы роста, прогноз

### Для корреспонденции:

Бреус Анна Александровна – соискатель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: [annabreus999@yandex.ru](mailto:annabreus999@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-8725>

**Информация о финансировании:** работа проведена при поддержке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Шевченко А.Н., Бреус А.А., Нескубина И.В., Дженкова Е.А., Филатова Е.В., Швырёв Д.А. Оценка прогностической значимости некоторых биологических факторов при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(1):6-22. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1>

Статья поступила 26.11.2019, принята к печати 09.12.2019, опубликована 10.03.2020

## EVALUATION OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOME BIOLOGICAL FACTORS IN LOCAL AND GENERALIZED CLEAR CELL RENAL CANCER

Aleksei N. Shevchenko, Anna A. Breus\*, Irina V. Neskubina, Elena A. Dzhenkova, Elena V. Filatova, Dmitrii A. Shvyrev

National Medical Research Centre for Oncology,  
63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** To evaluate the prognostic significance of biological factors VEGF-A, sVEGF-R1, VEGF-D, FGF, EGF, EGFR, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, somatotropin-releasing factor (GHRH) in kidney tissues (tumour tissue, tissue of the perifocal zone and conditionally intact tissue) in local and generalized clear cell renal cancer using ROC analysis.

**Materials and methods.** Two groups of patients were included in the study. Group 1 comprised 50 patients with local kidney cancer ( $T_{1-3}N_0M_0$ ), while group 2 comprised 50 patients with metastatic kidney cancer ( $T_{1-4}N_0M_1$ ). 10% cytosolic fractions of the kidney tumour tissue were examined. The content of growth factors – somatotropin-releasing factor (GHRH), somatotropin-releasing factor (GHRH) – was determined by the ELISA assay using standard test systems. An assessment of prognostically unfavourable factors that significantly affect the generalization of the tumour process was carried out using binary logistic regression and ROC analysis.

**Results.** The performed ROC analysis revealed diagnostically significant progression biomarkers and their critical values for clear cell renal cancer (for conditionally intact tissue, these values were: VEGF-A  $\leq$  9107.9 pg/g of tissue; VEGF-R1  $\leq$  122.8 ng/g of tissue; FGF  $\leq$  364.7 pg/g of tissue; IGF-2  $\leq$  148 ng/g of tissue; for perifocal tissue, VEGF-A  $\leq$  5839.6 pg/g of tissue; for tumour tissue, VEGF-A  $>$  9622.5 pg/g of tissue, FGF  $\leq$  435.1 pg/g of tissue, somatotropin-releasing factor (GHRH)  $\leq$  158.6 ng/g of tissue). The obtained data contribute to optimization of the disease prognosis.

**Conclusion.** It is established that the most prognostically significant markers of clear cell renal cancer progression include VEGF-A, FGF, somatotropin-releasing factor (GHRH), which can serve as an additional criterion for the differential diagnosis of progression and monitoring of clear cell renal cancer.

### Keywords:

ROC analysis, clear cell renal cancer, local cancer, generalized cancer, growth factors, prognosis

### For correspondence:

Anna A. Breus – Doctoral Candidate, National Medical Research Centre for Oncology. Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation.

E-mail: [annabreus999@yandex.ru](mailto:annabreus999@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-8725>

**Information about funding:** this work was supported by the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

**Conflict of interest:** the authors report no conflict of interest.

### For citation:

Shevchenko A.N., Breus A.A., Neskubina I.V., Dzhenkova E.A., Filatova E.V., Shvyrev D.A. Evaluation of the prognostic significance of some biological factors in local and generalized clear cell renal cancer. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(1):6-22. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1>

## ВВЕДЕНИЕ

В 2018 г. в России впервые рак почки был установлен 23157 человек, летальность на первом году жизни составляет 14,5%. Рак почки составляет 4,7% в структуре онкологической заболеваемости, занимая 9 место. Абсолютный прирост заболеваемости за 10 лет постоянно растет и занимает лидирующую позицию и составляет 42,63%. Около 40% впервые выявленных злокачественных новообразований имеют III–IV стадию заболевания. В течение последних десятилетий ежегодный прирост частоты развития РП в мире составляет 2%. Увеличение числа выявления случаев заболевания определено как подлинными факторами, так и усовершенствованием методов диагностики.

Сейчас 5-летняя выживаемость в группе больных с I–II стадией заболевания составляет 80–90%, с III стадией 50–60%. При IV стадии 5 лет живут всего 5–10% пациентов [1]. Светлоклеточный рак почки из всех гистологических типов наиболее распространен и составляет 85%. В последние годы благодаря многочисленным экспериментальным и клиническим исследованиям изучена роль ангиогенных факторов в развитии ПКР, а также выявлены взаимосвязи со стадией, что дает возможность определения прогноза. Так, было установлено, что уровень экспрессии VEGF коррелировал с размером опухоли, особенно в случае папиллярного рака. Кроме того, было показано, что разные гистологические типы рака почки экспрессируют VEGF в различном объеме. Так, более высокая частота экспрессии VEGF в цитоплазме клеток обнаружена в случае папиллярного рака (67%) по сравнению со светлоклеточным (29%) [2]. В своих работах [3] в 90% случаях светлоклеточного РП наблюдали гиперэкспрессию гена VEGF. В тех случаях, когда при светлоклеточном раке почки обнаруживался низкий уровень фактора VEGF, данный факт оказывался, связан с плохим прогнозом течения заболевания. Ген VEGF создает благоприятные условия для проникновения белков плазмы крови во внеклеточное пространство ткани, что усиливает проницаемость сосудов. Это приводит к миграции клеток эндотелия и протеолизу внеклеточного матрикса, что, возможно, способствует образованию очагов метастазирования [4, 5]. Факт метастазирования подтверждается рядом авторов, указывающих на существующую связь VEGF с плотностью ми-

крососудов и метастазированием и отмечающих экспрессию VEGF при всех разновидностях опухолей почек [6, 7].

По данным обзора [8], существуют системы регуляции роста опухолевой ткани. Эти системы обнаружены во всех опухолях почки независимо от гистологического типа. В настоящее время наиболее изученным фактором является эпидермальный фактор роста -EGF. Повышение этого фактора указывает на то, что эти системы приобретают защиту от управления и контроля опухолевым ростом. Уровень повышения маркера прямо пропорционален стадии опухоли, является показателем агрессивного роста опухоли и, соответственно, неблагоприятным прогностическим фактором. Ряд авторов в своих работах отмечают повышение содержания EGF-R именно в почечно-клеточных опухолях и указывают на их взаимосвязь с размером опухоли [9].

Особое место среди факторов роста занимает система инсулиноподобных факторов. Она включает инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 типа (ИФР-1 (IGF-1) и ИФР-2 (IGF-2)) – митогенные пептиды, высокомолекулярные друг другу и инсулину, синтезирующиеся в печени и некоторых других тканях под влиянием гормона роста гипофиза (соматотропный гормон СТГ) и воздействующие на периферические ткани, распространяясь по организму с кровью (центральный или эндокринный механизм действия), их трансмембранные клеточные рецепторы и связывающие белки крови (ИФРСБ). ИФР-1 и ИФР-2 синтезируются также клетками различных опухолей и являются ауто/паракринными медиаторами, опосредующими рост, метастазирование и антиапоптотические ответы злокачественных клеток [10]. В экспериментах *in vivo* сниженная экспрессия как ИФР-I, так и ИФР-II ассоциировалась с активацией апоптоза [11].

Так, было показано, что белки семейства ИФР, являясь мощными митогенами, стимулируют не только пролиферативную, но и инвазивную и ангиогенную активность клеток, а ИФРСБ, напротив, оказывают подавляющее действие на эти процессы [12]. Таким образом, все компоненты ИФР-зависимого сигнального пути, так или иначе, вовлечены в процессы клеточной адгезии и миграции, что свидетельствует об их участии в инвазивном росте и метастазировании.

Эпидермальный фактор роста (EGF) – белок, стимулирующий клеточный рост и клеточную диф-

ференцировку эпителиального покрова с помощью рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). EGF действует путем связывания с рецептором эпидермального фактора роста на поверхности клеток, после чего стимулирует активность внутриклеточных тирозинкиназ, а они, в свою очередь, передают сигнал внутрь клетки, что приводит к различным биохимическим изменениям и далее к делению клетки. В результате деление клетки в присутствии EGF происходит быстрее, чем деление клетки без EGF [13]. Данный фактор роста также играет важную роль в канцерогенезе. В определенных условиях он может вызывать малигнизацию клеток, индуцировать протоонкогены *c-fos* и *c-myc*. Рецептор эпидермального фактора роста (EGF-R) — продукт гена *c-erbB1* — осуществляет внутриклеточную передачу митогенных сигналов ряда наиболее активных ауто/паракринных регуляторов пролиферации клеток рака [14, 15]. Нарушение сигнальной системы EGF — EGF-R приводит к тому, что рецептор действует как онкобелок, и, соответственно, «неисправность» клеточной сигнальной сети приводит к развитию рака и другим пролиферативным заболеваниям. Показано, что нарушение функциональной активности EGF и EGF-R обуславливает более 70% всех злокачественных опухолей [16]. А частота экспрессии EGF-R при раке почки составляет 50–90% [17]. Повышенная экспрессия EGF усиливает инвазию и метастазирование опухоли, запуская целый каскад внутриклеточных процессов, инициирующих клеточную пролиферацию и ряд других биологических эффектов, ответственных за опухолевую прогрессию: адгезию и инвазию трансформированных клеток, включение антиапоптотических механизмов.

Факторы роста фибробластов — многофункциональные белки, играющие важнейшую роль как в эмбриогенезе, так и в жизнедеятельности взрослого организма. Они участвуют в процессах дифференцировки и пролиферации клеток различных типов, а также в регуляции клеточной миграции и выживания, регенерации тканей, в процессах ангиогенеза и нейрогенеза. Множество данных также свидетельствует о том, что нарушенный сигнальный путь FGF может приводить к канцерогенезу [18–20]. Факторы роста фибробластов воздействуют на клетки через группу рецепторов (FGFRs).

В работе авторов [21] показано влияние СТГ-рилизинг гормона на онкогенез при раке толстой

кишки. Данные результаты подтверждают важное влияние соматотропного-гормона рилизинга на канцерогенез, вызванный воспалением. Одним из ограничений этого исследования является то, что общее отсутствие СТГ-рилизинга в организме приводит к серьезному дефициту гормона роста. В заключение авторы утверждают, что тотальное отсутствие СТГ-рилизинга увеличивает чувствительность к канцерогенезу толстой кишки у мышей-самцов. Результаты указывают на важную роль соматотропной оси в борьбе с раком, связанным с воспалением. Является ли это результатом отсутствия гормона роста или СТГ-рилизинга, еще предстоит установить.

На данный момент остается много неясных и противоречивых моментов насчет диагностической значимости биологических факторов при прогрессировании светлоклеточного рака почки.

**Цель исследования:** с помощью ROC-анализа оценить прогностическую значимость маркеров VEGF-A, sVEGF-R1, VEGF-D, FGF, EGF, EGFR, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, СТГ-рилизинга в тканях почки (ткань опухоли, ткань перифокальной зоны и условно интактная ткань) при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были ткани опухоли почки, ее перифокальной зоны, условно интактные ткани, полученные при хирургическом лечении 100 больных с гистологически подтвержденным светлоклеточным вариантом рака почки (локальный рак ( $T_{1-3}N_0M_0$ ) ( $n = 50$ ), среди них 15 (30%) пациентов составили лица женского пола, 35 (70%) пациентов мужского пола, и генерализованный ( $T_{1-4}N_0M1$ ) ( $n = 50$ ), 31 (62%) пациент — лица мужского пола, 19 (38%) пациентов женского пола). Все больные не получали неoadьювантного лечения. У больных в группе с генерализованным раком метастазы локализовались в легких — 34 больных, в костях — 15 больных, в печени — 3 больных, в надпочечнике — 4 больных, в поджелудочной железе — 1 больной.

Соматический статус по индексу Карновского 80–100% наблюдался у 35 больных, 70–80% — у 10 больных, 50–60% — у 5 больных. При оценке прогноза больных диссеминированным ПКР по модели IDMC (Heng) нами было установлено: 7 (14%)

пациентов относились к группе благоприятного прогноза, 39 (78%) больных составили группу промежуточного прогноза и 4 (8%) больных имели плохой прогноз.

Критерием отбора больных являлся морфологически подтвержденный светлоклеточный рак почки. Средний возраст больных составил  $57,8 \pm 7,9$  лет. В настоящее время существует необходимость в применении методических подходов, позволяющих количественно оценивать прогностическую значимость используемых тестов для диагностики и прогноза заболевания.

В 10% цитозольных фракций ткани почки, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20, методом ИФА с использованием стандартных тест-систем определяли уровень следующих биохимических показателей: VEGF-A, VEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), VEGF-D (R&D System, США), EGF, EGFR (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай), IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 (Mediagnost Германия), СТГ-рилизинг (Peninsula Laboratories International США). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Данные таблиц представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение, а  $m$  – стандартная ошибка среднего. Разницу отличий оценивали по критерию Стьюдента и считали достоверной при  $p < 0,05$ .

Для оценки прогностически неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на генерализацию опухолевого процесса, применялись бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ, выполненные с помощью программы MedCalc Statistics 15.8. В связи с этим для математической оценки прогностической значимости исследуемых фак-

торов роста при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки было проведено построение и сравнение ROC-кривых для каждого из биомаркеров (VEGF-A, sVEGF-R1, VEGF-D, FGF, EGF, EGFR, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, СТГ-рилизинга). В качестве зависимой переменной был определен бинарный признак 1 – генерализованный рак почки и 0 – локальный рак почки. Отбор независимых переменных для включения в модели осуществлялся при помощи оценки значимости различий между группами пациентов с генерализованным и локальным раком почки. Для построения прогностических моделей были выбраны признаки с  $P < 0,05$ . При интерпретации показателя площади под кривой (AUC – Area Under Curve) использовали общепризнанную экспертную шкалу (табл. 1) [22].

Использование метода ROC-анализа позволяет выбрать критерий, обладающий наибольшей предсказательной способностью. С помощью метода трапеций вычислялся численный ППК – показатель площади под ROC-кривой. Теоретически AUC варьирует в диапазоне от 0,5 до 1,0, причем чем выше этот показатель, тем качественнее модель (табл. 1).

Для определения качества бинарного классификатора рассчитывают два показателя: диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность модели. Само по себе исследование таких характеристик модели, как чувствительность и специфичность, дают возможность определить два очень важных показателя модели: 1 – оптимальный порог отсечения, то есть это точка, в которой чувствительность и специфичность модели максимальна; 2 – точку баланса, в которой чувствительность и специфичность примерно совпадают. Эта величина характеризует способ-

Таблица 1. Соотношение интервалов ППК (AUC) и диагностической значимости  
Table 1. The ratio of the AUC and diagnostic significance intervals

Интервал ППК (AUC) / AUC interval	Диагностическая значимость маркера / Diagnostic marker significance
0,9–1,0	Отличная / Excellent
0,8–0,9	Очень хорошая / Very good
0,7–0,8	Хорошая / Good
0,6–0,7	Средняя / Medium
0,5–0,6	Неудовлетворительная / Unsatisfactory

ность теста как можно точнее отфильтровывать пациентов с сомнительным наличием болезни. Чувствительный диагностический тест проявляется в гипердиагностике – максимальном предотвращении пропуска больных, а специфичный диагностический тест диагностирует только действительно больных. Критерий нулевого значения Z логистической регрессии – это критерий, при котором порог выставляется в точку, где значение Z логистической регрессии равно нулю. Чем выше значение Z, тем ниже вероятность ложного результата – ошибки. Понятие «95% доверительный интервал» соответствует значениям площади ROC-кривой, находящейся в определенном диапазоне значений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По мнениям различных авторов [23, 24], активатор неангиогенеза VEGF-A в опухолевом очаге характеризуется гиперэкспрессией в сравнении с неизменными тканями. По результатам нашего исследования, при сравнении VEGF-A в ткани локального рака и генерализованного диагностической точкой разделения, или точкой «cut-off», между локальной формой рака почки и генерализованной для VEGF-A был уровень 9622,5 пг/г ткани, а для sVEGF-R1–46,7 нг/г ткани (табл. 2). Если VEGF-A > 9622,5 пг/г ткани, то с диагностической чувствительностью (ДЧ) – 90,9% и специфичностью (ДС) – 78,6% можно диагностировать

**Таблица 2. Оценка диагностической информативности определения VEGF-A и sVEGF-R1, показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в опухолевой ткани**  
**Table 2. Assessment of the prognostic significance of VEGF-A and sVEGF-R1, the area under the ROC curves in the diagnostics of generalized kidney cancer in tumour tissue**

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation criteria	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
VEGF-A > 9622,5 пг/г ткани / VEGF-A > 9622.5 pg/g of tissue	90,91	78,57	0,883 ± 0,0773	0,692–0,976	4,9	<i>p</i> < 0,0001
sVEGF-R1 ≤ 46,7 нг/г ткани / sVEGF-R1 ≤ 46.7 ng/g of tissue	75,00	64,29	0,726 ± 0,102	0,517–0,991	2,218	<i>p</i> < 0,0265

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) – показатель площади под ROC-кривой

Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval – an indicator of the area under the ROC curve

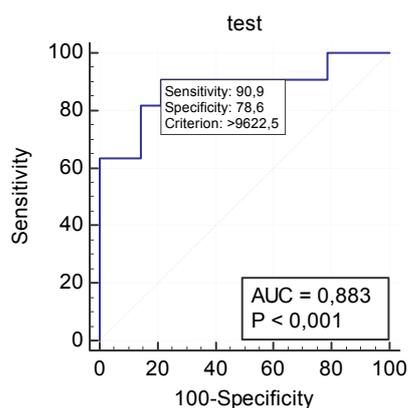


Рис. 1. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC – показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении VEGF-A в тканях локального и генерализованного рака почки

Fig. 1. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining VEGF-A in the tissues of local and generalized kidney cancer

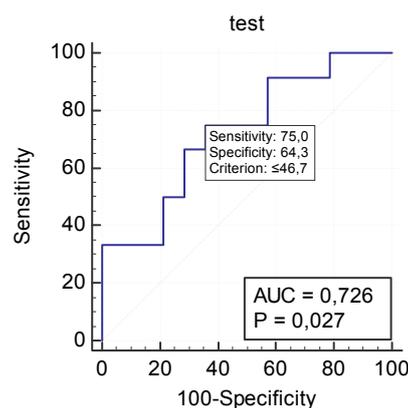


Рис. 2. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC – показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении VEGF-R1 в тканях локального и генерализованного рака почки

Fig. 2. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining VEGF-R1 in tissues of local and generalized kidney cancer

**Таблица 3. Оценка диагностической информативности определения FGF, показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в опухолевой ткани**  
**Table 3. Assessment of the prognostic significance of FG, the area under the ROC curve (AUC) in the diagnostics of generalized kidney cancer in tumour tissue**

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation criteria	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
FGF ≤ 435,1 пг/г ткани / FGF ≤ 435.1 pg/g of tissue	90,91	78,57	0,877 ± 0,0695	0,684–0,973	5,419	p < 0,0001

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) – показатель площади под ROC-кривой  
 Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval – an indicator of the area under the ROC curve

**Таблица 4. Оценка диагностической информативности определения СТГ-рилизинга, показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в опухолевой ткани**  
**Table 4. Assessment of the prognostic significance of somatotropin-releasing factor (GHRH), the area under the ROC curves in the diagnostics of generalized kidney cancer in tumor tissue**

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation criteria	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
СТГ-рилизинг нг/г ткани / Somatotropin-releasing factor (GHRH) ng/g of tissue	81,82	100,0	0,950 ± 0,042	0,765–0,998	10,730	p < 0,0001

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) – показатель площади под ROC-кривой  
 Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval – an indicator of the area under the ROC curve

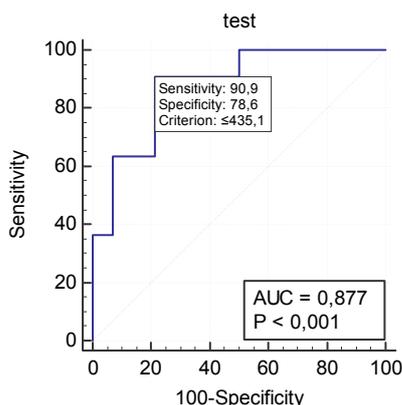


Рис. 3. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC – показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении FGF в тканях локального и генерализованного рака почки

Fig. 3. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining FGF in tissues of local and generalized kidney cancer

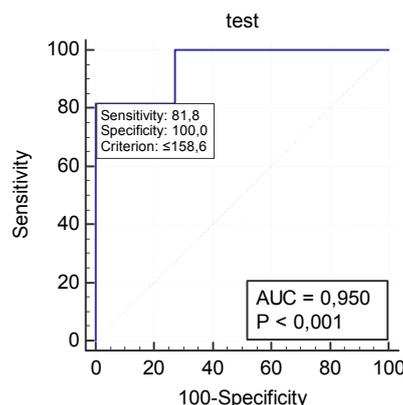


Рис. 4. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC – показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении СТГ-рилизинга в тканях локального и генерализованного рака почки

Fig. 4. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve in determining somatotropin-releasing factor (GHRH) in the tissues of local and generalized kidney cancer

генерализованный процесс ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1). Если sVEGF-R1  $\leq 46,7$  нг/г ткани, то можно диагностировать генерализованный рак с диагностической чувствительностью 75% и специфичностью 64,29% ( $p < 0,0265$ ) (рис. 2). Следовательно, если VEGF-A  $> 9622,5$  пг/г ткани, то диагноз «генерализованный рак почки» можно поставить с большей диагностической чувствительностью и специфичностью, чем по показателю sVEGF-R1  $\leq 46,7$  нг/г ткани.

AUC для диагностики генерализованного рака посредством анализа VEGF-A составила  $0,883 \pm 0,0773$  ( $p < 0,0001$ ) (табл. 2, рис. 1), а z-критерий был равен 4,9, что свидетельствует о высокой диагностической ценности такого подхода.

AUC для диагностики генерализованного рака посредством анализа sVEGF-R1 составила  $0,726 \pm 0,102$  ( $p < 0,0265$ ) (табл. 2, рис. 2), а z-критерий был равен 2,218, что свидетельствует о хорошей диагностической значимости, однако это не позволяет точно диагностировать генерализацию опухолевого процесса в почках.

При оценке диагностических параметров фактора роста FGF определили, что оптимальное пороговое значение, т. е. точка cut-off для FGF, – уровень 435,1 пг/г ткани (табл. 3).

Если FGF  $\leq 435,1$  пг/г ткани, то с диагностической чувствительностью 90,91% и специфичностью 78,57% диагностируется генерализованный процесс ( $p < 0,0001$ ) (табл. 3, рис. 3).

**Таблица 5. Оценка диагностической информативности определения EGF и EGFR, показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в опухолевой ткани**  
Table 5. Evaluation of the prognostic significance of EGF and EGFR, indicators of the area under the ROC curve in the diagnostics of generalized kidney cancer in tumour tissue

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation criterion	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
EGF $\leq 153,9$ пг/г ткани / EGF $\leq 153.9$ pg/g of tissue	60,0	91,7	$0,792 \pm 0,098$	0,567–0,933	2,954	$p < 0,0031$
EGF-R $\leq 112,7$ нг/г ткани / EGF-R $\leq 112,7$ ng/g of tissue	66,67	57,14	$0,583 \pm 0,117$	0,375–0,772	0,713	$p < 0,4760$

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) – показатель площади под ROC-кривой

Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval – an indicator of the area under the ROC curve

**Таблица 6. Оценка диагностической информативности определения IGF-1, IGF-2, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D и показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в опухолевой ткани**  
Table 6. Assessment of the prognostic significance of IGF-1, IGF-2, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D and the area under the ROC curve in the diagnostics of generalized kidney cancer in tumour tissue

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation criterion	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
IGF-1 $\leq 105$ нг/г ткани / IGF-1 $\leq 105$ ng/g of tissue	58,33	85,71	$0,768 \pm 0,0946$	0,562–0,909	2,833	$p < 0,0046$
IGF-2 $\leq 10,3$ нг/г ткани / IGF-2 $\leq 10.3$ ng/g of tissue	58,33	78,57	$0,664 \pm 0,114$	0,453–0,835	1,435	$p < 0,1514$
IGFBP-1 $> 1,6$ нг/г ткани / IGFBP-1 $> 1.6$ ng/g of tissue	50,0	76,92	$0,604 \pm 0,124$	0,381–0,799	0,839	$p < 0,4012$
IGFBP-2 $> 20$ нг/г ткани / IGFBP-2 $> 20$ ng/g of tissue	77,78	69,23	$0,739 \pm 0,112$	0,510–0,901	2,139	$p < 0,0325$
VEGF-D $> 609,4$ пг/г ткани / VEGF-D $> 609.4$ pg/g of tissue	0,0	71,43	$0,529 \pm 0,124$	0,316–0,733	0,231	$p < 0,8174$

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) – показатель площади под ROC-кривой

Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval – an indicator of the area under the ROC curve

AUC для диагностики посредством анализа FGF составила  $0,877 \pm 0,0695$  ( $p < 0,0001$ ), z-критерий был равен 5,419, все это свидетельствует о высоком качестве модели (рис. 3). Следовательно, определение FGF в опухолевой ткани почки является диагностически ценным признаком для выявления генерализованного процесса.

Еще один диагностически значимый маркер – СТГ-рилизинг, определение которого позволяет диагностировать генерализацию, если СТГ-рилизинг  $\leq 158,6$  нг/г ткани. Точкой разделения является величина 158,6 нг/г ткани, такое пороговое значение оптимально. Данному факту соответствуют

высокие значения диагностической чувствительности и специфичности (табл. 4).

Диагностическая чувствительность определения СТГ-рилизинга составляет 81,82%, а диагностическая специфичность – 100% ( $p < 0,0001$ ) (рис. 4). Параметры, характеризующие высокую степень значимости (z statistic = 10,730 и 95% доверительный интервал 0,765–0,998), также отличались высокими значениями.

Площадь под кривой (AUC) для диагностики генерализованного рака посредством анализа СТГ-рилизинга составила  $0,950 \pm 0,0420$  ( $p < 0,0001$ ) (табл. 4, рис. 4), что свидетельствует о высокой

**Таблица 7. Оценка диагностической информативности определения VEGF-A, VEGF-R1, IGF-2 и показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в перифокальной ткани**  
**Table 7. Assessment of the prognostic significance of VEGF-A, VEGF-R1, IGF-2 and the area under the ROC curve in the diagnostics of generalized kidney cancer in perifocal tissue**

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation criterion	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95% confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
VEGF-A $\leq 5839,6$ пг/г ткани / VEGF-A $\leq 5839.6$ pg/g of tissue	84,62	78,57	$0,808 \pm 0,0903$	0,611–0,933	3,409	$p < 0,0007$
sVEGF-R1 $\leq 125,5$ нг/г ткани / sVEGF-R1 $\leq 125.5$ ng/g of tissue	92,31	64,29	$0,780 \pm 0,0939$	0,580–0,915	2,983	$p < 0,0029$
IGF-2 $\leq 139$ нг/г ткани / IGF-2 $\leq 139$ ng/g of tissue	84,62	71,43	$0,761 \pm 0,0993$	0,559–0,903	2,629	$p < 0,0086$

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) – показатель площади под ROC-кривой

Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval – an indicator of the area under the ROC curve

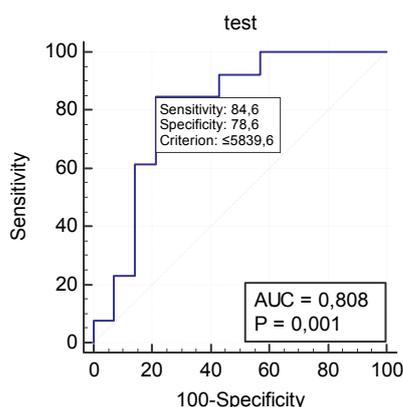


Рис. 5. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC – показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении VEGF-A в тканях перифокальной зоны при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 5. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining VEGF-A in the tissues of the perifocal zone with local and generalized kidney cancer

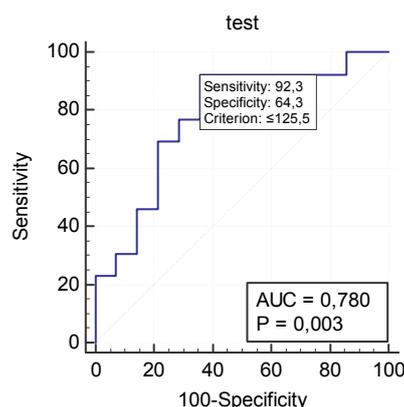


Рис. 6. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC – показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении sVEGF-R1 в тканях перифокальной зоны при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 6. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining sVEGF-R1 in the tissues of the perifocal zone with local and generalized kidney cancer

диагностической значимости и позволяет диагностировать генерализацию опухолевого процесса при светлоклеточном раке почки.

Применение метода ROC-анализа позволило выявить среди всех биохимических показателей истинно информативные, однако был ряд показателей, диагностическая информативность которых не дала возможности их использования в качестве диагностического критерия генерализации.

Так, при проведении анализа данных в системе EGF – EGFR ROC-анализ показал, что значения диагностической чувствительности и специфичности были статистически значимы, однако их уровень не являлся максимальным и не может свидетельствовать о высокой диагностической ценности такого подхода.

К числу мало информативных биологических маркеров, определяемых в опухолевом очаге, относятся в IGF-1, IGF-2, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D. Анализ ROC-кривых показал отсутствие их диагностической ценности при определении генерализации процесса (табл. 6).

В результате полученных данных ROC-анализа были выявлены диагностические параметры генерализации светлоклеточного рака почки в опухолевой ткани, к которым относятся VEGF-A, FGF и СТГ-рилизинг.

Интересные результаты были получены авторами [25] по экспрессии факторов роста в перифо-

кальной и условной интактной ткани при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки.

Для оценки диагностической значимости исследуемых факторов роста в тканях перифокальных зон локального и генерализованного рака почки с выявлением признаков генерализации было показано, что для VEGF-A критической точкой является значение 5839,6 пг/г ткани, а для sVEGF-R1 был уровень 125,5 нг/г ткани. Если VEGF-A  $\leq$  5839,6 пг/г ткани, то с диагностической чувствительностью 84,62% и специфичностью 78,57% можно диагностировать генерализацию процесса ( $p < 0,0007$ ) (табл. 7, рис. 5). При условии sVEGF-R1  $\leq$  125,5 нг/г ткани свойства генерализованной перифокальной зоны можно поставить с диагностической чувствительностью 92,31%, специфичностью 64,29% ( $p < 0,0029$ ) (табл. 7, рис. 6). При значении IGF-2  $\leq$  139 нг/г можно диагностировать генерализацию процесса ( $p < 0,0086$ ) с диагностической чувствительностью 84,62%, специфичностью 71,43% (табл. 7, рис. 7).

AUC для диагностики генерализованного процесса по средствам ROC-анализа VEGF-A составил  $0,808 \pm 0,0903$  ( $p < 0,0007$ ), для VEGF-R1 –  $0,780 \pm 0,0939$  ( $p < 0,0029$ ) и IGF-2 –  $0,761 \pm 0,0993$  ( $p < 0,0086$ ), что свидетельствует в случае VEGF-A об очень хорошей диагностической значимости. Для sVEGF-R1 и IGF-2 диагностическая значимость была хорошей, но она не позволяет точно диагностировать признаки генерализации, т. к. при диагностической чувствительности sVEGF-R1 – 92,31% показатель диагностической специфичности составил 64,29%, а для IGF-2 диагностическая чувствительность составила 84,6% и специфичность – 71,4%.

По результатам математического анализа выявлено, что определение IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D, EGF, EGF-R, FGF и СТГ-рилизинга не позволяет использовать данные биомаркеры в качестве высокоточных показателей генерализации в перифокальной ткани почки (табл. 8), поскольку отсутствовала их диагностическая ценность.

В результате проведенного ROC-анализа биомаркеров, определяемых в перифокальных зонах локального и генерализованного рака почки, выявили, что о генерализации процесса в перифокальной зоне можно судить по VEGF-A с пороговым значением 5839,6 (пг/г ткани), при достижении данной величины можно говорить о том, что перифокальная зона перестраивается в сторону генерализации.

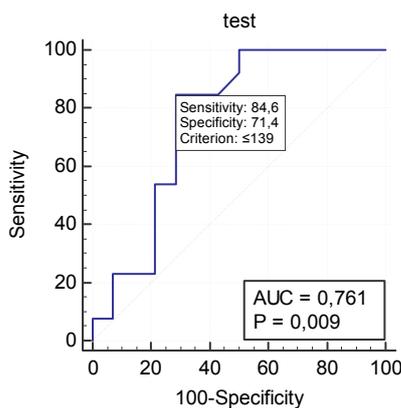


Рис. 7. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC – показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении IGF-2 в тканях перифокальной зоны при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 7. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining IGF-2 in the tissues of the perifocal zone with local and generalized kidney cancer

**Таблица 8. Оценка диагностической информативности определения IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D, EGF, EGFR, FGF, СТГ-рилизинга и показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в перифокальной ткани**  
**Table 8. Assessment of the prognostic significance of IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D, EGF, EGFR, FGF, Somatotropin-releasing factor (GHRH) and the area under the ROC curve in the diagnostics of generalized kidney cancer in perifocal tissue**

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation criterion	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
IGF-1 > 1891 нг/г ткани / IGF-1 > 1891 ng/g of tissue	30,77	100,0	0,544 ± 0,122	0,343–0,735	0,359	$p < 0,7193$
IGFBP-1 > 18,1 нг/г ткани / IGFBP-1 > 18.1 ng/g of tissue	45,45	71,43	0,526 ± 0,123	0,318–0,727	0,211	$p < 0,8327$
IGFBP-2 ≤ 41,4 нг/г ткани / IGFBP-2 ≤ 41.4 ng/g of tissue	45,45	78,57	0,562 ± 0,124	0,351–0,757	0,497	$p < 0,6194$
VEGF-D > 328,1 пг/г ткани / VEGF-D > 328.1 pg/g of tissue	81,8	50,0	0,584 ± 0,124	0,372–0,776	0,682	$p < 0,4953$
FGF ≤ 364,7 пг/г ткани / FGF ≤ 364.7 pg/g of tissue	27,27	100	0,545 ± 0,130	0,336–0,744	0,349	$p < 0,7269$
СТГ-рилизинг > 53,3 нг/г ткани / Somatotropin-releasing factor (GHRH) > 53.3 ng/g of tissue	40,0	92,3	0,524 ± 0,138	0,321–0,749	0,306	$p < 0,7595$
EGF > 2700 пг/г ткани / EGF > 2700 pg/g of tissue	84,62	71,43	0,632 ± 0,124	0,426–0,808	1,063	$p < 0,2877$
EGF-R ≤ 91,5 нг/г ткани / EGF-R ≤ 91.5 ng/g of tissue	83,33	53,85	0,596 ± 0,122	0,383–0,786	0,790	$p < 0,4297$

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) – показатель площади под ROC-кривой

Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval – an indicator of the area under the ROC curve

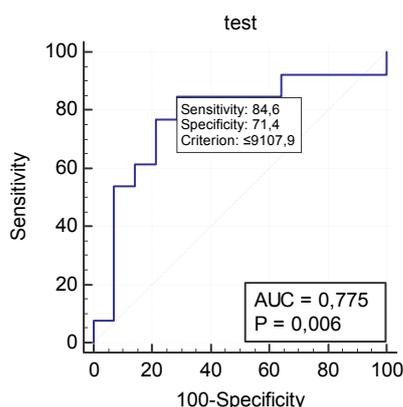


Рис. 8. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC – показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении VEGF-A в условно интактных тканях при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 8. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining VEGF-A in conditionally intact tissues in local and generalized kidney cancer

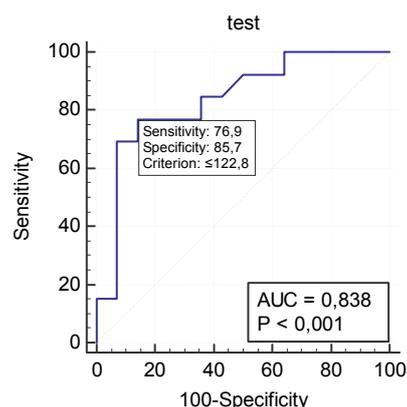


Рис. 9. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC – показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении sVEGF-R1 в условно интактных тканях при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 9. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining sVEGF-R1 in conditionally intact tissues in local and generalized kidney cancer

По результатам работы авторов [26] были получены различия инсулиноподобных факторов относительно стадии опухолевого процесса, поэтому необходимо более детально изучить значимость этих факторов относительно тканевого профиля почки. Проведение ROC-анализа исследуемых биомаркеров в условно интактной ткани почки при локальном и генерализованном раке выявило, что диагностической точкой разделения для VEGF-A был уровень 9107,9 пг/г ткани, для FGF – 364,7 пг/г ткани, IGF-2–148 нг/г ткани и для sVEGF-R1–122,8 нг/г ткани (табл. 9).

Если VEGF-A  $\leq$  9107,9 пг/г ткани, с диагностической чувствительностью 84,6% и специфичностью 71,43% ( $p < 0,0064$ ) (рис. 8), если FGF  $\leq$  364,7 пг/г ткани, с диагностической чувствительностью 72,73% и специфичностью 85,71% ( $p < 0,0014$ ) (рис. 10), то диагностируется генерализация процесса. Если sVEGF-R1  $\leq$  122,8 нг/г ткани с диагностической чувствительностью 76,92%, специфичностью 85,71% ( $p < 0,0001$ ) (рис. 9), IGF-2  $\leq$  148 нг/г ткани с диагностической чувствительностью 76,92%, специфичностью 92,3% ( $p < 0,0011$ ) (рис. 11), то можно утверждать, что условно интактная ткань

**Таблица 9. Оценка диагностической информативности определения VEGF-A, VEGF-R1, FGF, IGF-2, и показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в условно интактной ткани**  
**Table 9. Assessment of the prognostic significance of VEGF-A, VEGF-R1, FGF, IGF-2, and the area under the ROC analysis curves in the diagnosis of generalized kidney cancer in conditionally intact tissue**

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation criterion	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
VEGF-A $\leq$ 9107,9 пг/г ткани / VEGF-A $\leq$ 9107.9 pg/g of tissue	84,6	71,43	0,775 $\pm$ 0,101	0,574–0,912	2,729	$p < 0,0064$
sVEGF-R1 $\leq$ 122,8 нг/г ткани / sVEGF-R1 $\leq$ 122.8 ng/g of tissue	76,92	85,71	0,838 $\pm$ 0,081	0,646–0,950	4,160	$p < 0,0001$
FGF $\leq$ 364,7 пг/г ткани / FGF $\leq$ 364,7 pg/g of tissue	72,73	85,71	0,799 $\pm$ 0,093	0,591–0,931	3,200	$p < 0,0014$
IGF-2 $\leq$ 148 нг/г ткани / IGF-2 $\leq$ 148 ng/g of tissue	76,9	92,3	0,820 $\pm$ 0,098	0,620–0,941	3,259	$p < 0,0011$

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) – показатель площади под ROC-кривой

Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval – an indicator of the area under the ROC curve

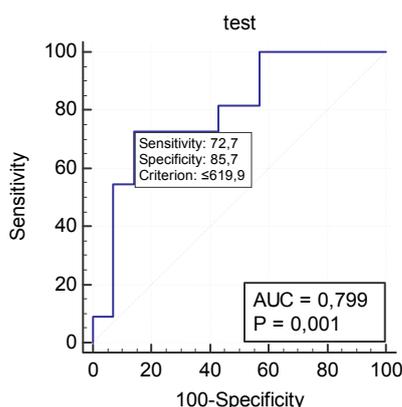


Рис. 10. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC – показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении FGF в условно интактных тканях при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 10. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining FGF in conditionally intact tissues in local and generalized kidney cancer

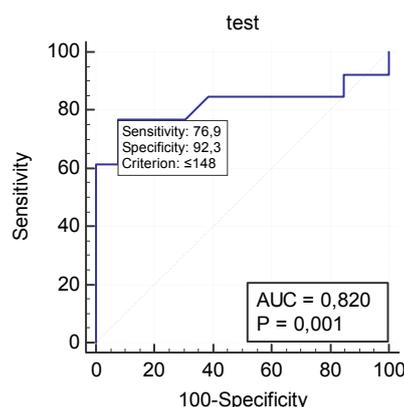


Рис. 11. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC – показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении IGF-2 в условно интактных тканях при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 11. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining IGF-2 in conditionally intact tissues in local and generalized kidney cancer

при локальном раке почки способна перестроиться и принять черты условно интактной ткани при генерализованном раке. Это дает основание считать, что VEGF-A, FGF, IGF-2 и sVEGF-R1 с достаточно высокой долей вероятности связаны с перестроением работы органа с локального на генерализованный процесс, кроме того, определение данных показателей имеет диагностическую ценность при выборе тактики лечения данного заболевания.

AUC посредством анализа VEGF-A составила  $0,775 \pm 0,101$  ( $p < 0,0064$ ), для FGF –  $0,799 \pm 0,0934$  ( $p < 0,0014$ ), для sVEGF-R1 –  $0,838 \pm 0,081$  ( $p < 0,0001$ ) и для IGF-2 –  $0,820 \pm 0,0980$  ( $p < 0,0011$ ), что свидетельствует о хорошей и очень хорошей диагностической ценности всех выбранных биомаркеров. Параметры, характеризующие высокую степень значимости у вышеперечисленных биомаркеров (z statistic и 95% доверительный интервал), также соответствовали высоким значениям (табл. 9).

Как видно из рисунков 8–10, ROC-кривые для уровней VEGF-A, VEGF-R1, FGF, IGF-2 не проходят через верхний левый угол, но находятся доста-

точно близко к идеальной форме, что позволяет построить достаточно качественный классификатор диагноза с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

Не все из исследованных биомаркеров в условно интактной ткани оказались диагностически значимыми. Так, IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D, EGF, EGF-R и СТГ-рилизинг продемонстрировали низкую диагностическую ценность (табл. 10).

Несмотря на уже известные классические представления [27–29] об экспрессии факторов роста при патологических процессах в почках, нам удалось получить новые результаты для улучшения мониторинга прогноза заболевания. Таким образом, в тканевом профиле почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке была проведена оценка прогностического значения факторов роста с выявлением факторов, диагностирующих генерализацию процесса. А именно: в условно интактной ткани выявлено, что информативными показателями являются VEGF-A, VEGF-R1, FGF, IGF-2; в ткани перифокальной зоны –

Таблица 10. Оценка диагностической информативности определения IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D, EGF, EGF-R, FGF, СТГ-рилизинга и показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в условно интактной ткани  
Table 10. Assessment of the prognostic significance of IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D, EGF, EGF-R, FGF, somatotropin-releasing factor (GHRH) and the area under the ROC curve in the diagnosis of generalized kidney cancer in conditionally intact tissue

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation criterion	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
IGF-1 > 1862 нг/г ткани / IGF-1 > 1862 ng/g of tissue	53,85	100,0	$0,637 \pm 0,127$	0,431–0,812	1,079	$p < 0,2807$
IGFBP-1 > 18,1 нг/г ткани / IGFBP-1 > 18.1 ng/g of tissue	30,0	92,3	$0,515 \pm 0,133$	0,300–0,726	0,116	$p < 0,9077$
IGFBP-2 ≤ 222,5 нг/г ткани / IGFBP-2 ≤ 222.5 ng/g of tissue	72,7	0,0	$0,503 \pm 0,132$	0,298–0,707	0,0245	$p < 0,984$
VEGF-D > 281,3 пг/г ткани / VEGF-D > 281.3 pg/g in tissue	90,91	28,57	$0,581 \pm 0,118$	0,369–0,773	0,690	$p < 0,4905$
СТГ-рилизинг > 58,3 нг/г ткани / GHRH > 58.3 ng/g of tissue	60,0	92,9	$0,729 \pm 0,121$	0,510–0,888	1,893	$p < 0,0584$
EGF ≤ 2717,9 пг/г ткани / EGF ≤ 2717.9 pg/g in tissue	84,62	50,0	$0,676 \pm 0,108$	0,470–0,842	1,632	$p < 0,1026$
EGF-R ≤ 87,2 нг/г ткани / EGF-R ≤ 87.2 ng/g of tissue	84,62	57,14	$0,720 \pm 0,102$	0,515–0,874	2,153	$p < 0,0313$

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) – показатель площади под ROC-кривой

Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval – an indicator of the area under the ROC curve

VEGF-A и в ткани опухоли — VEGF-A, FGF, СТГ-релизинг. Критической точкой для формирования перехода с локального на генерализованный процесс в опухолевой ткани для VEGF-A — 9622,5 пг/г ткани, FGF-435,1 пг/г ткани, СТГ-релизинг-158,6 нг/г ткани. В условно интактной ткани VEGF-A — 9107,9 пг/г ткани, sVEGF-R1—122,8 нг/г ткани, FGF — 364,7 пг/г ткани, IGF-2—148 нг/г ткани. В ткани перифокальной зоны VEGF-A — 5839,6 пг/г ткани. Применение современных математических методов статистической обработки способствовало формированию диагностических параметров прогрессии светлоклеточного рака почки.

#### Участие авторов:

Шевченко А. Н. — концепция и дизайн исследования.

Бреус А. А. — ассистенция на операциях, сбор операционного материала, подготовка статьи.

Нескубина И.В. — проведение иммуноферментного анализа и интерпретация результатов.

Дженкова Е.А. — научное редактирование статьи.

Филатова Е.В. — техническое редактирование статьи.

Швырёв Д.А. — оформление библиографии, написание текста статьи.

#### Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М., 2019. Доступно по: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2018.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf)
2. Jacobsen J., Grankvist K., Rasmuson T., Bergh A., Landberg G., Ljungberg B. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2004 Feb;93(3):297–302. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04605.x>
3. Igarashi H., Esumi M., Ishida H., Okada K. Vascular endothelial growth factor overexpression is correlated with von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inactivation in patients with sporadic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2002 Jul 1;95(1):47–53. <https://doi.org/10.1002/cncr.10635>
4. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw.* 2009 Dec;20(4):158–163. <https://doi.org/10.1684/ecn.2009.0170>
5. Paradis V., Lagha N. B., Zeimoura L., Blanchet P., Eschwege P., Ba N., et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. *Virchows Arch.* 2000 Apr;436(4):351–356. <https://doi.org/10.1007/s004280050458>
6. Спирина Л. В., Кондакова И. В., Усынин Е. А., Винтизенко С. И. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря. *Сибирский онкологический журнал.* 2008;4:65–69.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно представленным результатам по диагностической ценности ROC-анализа в опухолевой ткани наиболее диагностически значимыми оказались VEGF-A, FGF, СТГ-релизинг; в ткани перифокальной зоны — VEGF-A; в условно интактной ткани почки — VEGF-A, VEGF-R1, FGF, IGF-2.

Наибольшая чувствительность и специфичность при комбинации данных биомаркеров в диагностике распространенности опухолевого процесса позволяет предложить их использование для прогнозирования светлоклеточного рака почки.

#### Authors contribution:

Aleksei N. Shevchenko — concept and design of research.

Anna A. Breus — Assistance in operations, collection of operational material, preparation of an article.

Irina V. Neskubina — enzyme immunoassay and interpretation of the results.

Elena A. Dzhenkova — scientific editing of the article.

Elena V. Filatova — technical editing of the article.

Dmitrii A. Shvyrev — design of the bibliography, writing the text of the article.

7. Yagasaki H., Kawata N., Takimoto Y., Nemoto N. Histopathological analysis of angiogenic factors in renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2003 Apr;10 (4):220–227. <https://doi.org/10.1046/j.0919-8172.2003.00608.x>

8. Маслякова Г. Н., Медведева А. В. Изучение факторов агрессивности для диагностики и прогнозирования течения опухолей почек (анализ литературных данных). *Бюллетень Медицинских Интернет-Конференций.* 2013;3(4):845–848.

9. Matsumoto K., Suzuki K., Koike H., Okamura K., Tsuchiya K., Uchida T., et al. Prognostic significance of plasma placental growth factor levels in renal cell cancer: an association with clinical characteristics and vascular endothelial growth factor levels. *Anticancer Res.* 2003 Dec;23(6D):4953–4958.

10. Морозов А. П., Шибяев А. Н., Кушлинский Н. Е. Клиническое значение инсулиноподобных факторов роста и белка типа 1, связывающего инсулиноподобные факторы роста, при раке предстательной железы. *Клиническая Геронтология.* 2008;14(10):28–31.

11. Бочкарева Н. В., Кондакова И. В., Коломиец Л. А., Мунтян А. Б. Инсулиноподобные факторы роста в патогенезе и прогнозе рака яичников. *Сибирский Онкологический Журнал.* 2011;3:74–81.

12. Bustin S. A., Dorudi S., Phillips S. M., Feakins R. M., Jenkins P. J. Local expression of insulin-like growth factor-I

affects angiogenesis in colorectal cancer. *Tumour Biol.* 2002 Jun;23(3):130–138.

13. Almhanna K., Meredith K. L., Hoffe S. E., Shridhar R., Coppola D. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 in esophageal cancer. *Cancer Control.* 2013 Apr;20(2):111–116. <https://doi.org/10.1177/107327481302000204>

14. Герштейн Е. С., Андросова Л. А., Летягин В. П., Кушлинский Н. Е. Клиническое значение рецепторов эпидермального фактора роста у больных распространенным раком молочной железы: результаты 6-летнего наблюдения. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* 2000;11(1):27–33.

15. Щербаков А. М., Красильников М. А., Кушлинский Н. Е. Молекулярные механизмы гормональной резистентности рака молочной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2013;155(3):363–376.

16. Гапеев Е. В., Державец Л. А., Антоненкова Н. Н. Опухолевые маркеры, факторы роста, регуляторы ангиогенеза в диагностике и мониторинге рака молочной железы. *Онкологический журнал.* 2013;7(3 (27)):86–95.

17. Тимаков М. А., Козлов И. Г., Белохвостов А. С., Румянцев А. Г. Лекарственные препараты, направленные на рецепторы эпидермального фактора роста, в биотерапии рака различной локализации. *Российский иммунологический журнал.* 2010;4(13) (1):3–13.

18. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010 Feb;10(2):116–129. <https://doi.org/10.1038/nrc2780>

19. Kato H., Nakagata H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med Res Rev.* 2014 Mar;34 (2):280–300.

20. Федянин М. Ю., Мелькова Д. Н., Серебрянская Т. С., Никольская Т. А., Тюляндин С. А. Рецепторы фактора роста фибробластов при злокачественных опухолях. *Злокачественные опухоли.* 2014;4(11):19–34.

21. Leone S., Chiavaroli A., Recinella L., Di Valerio V., Veschi S., Gasparo I., et al. Growth hormone-releasing hormone (GHRH) deficiency promotes inflammation-associated carcinogen-

esis. *Pharmacol Res.* 2019 Dec 23;152:104614. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104614>.

22. Metz CE. Fundamental ROC Analysis. 2000 Feb 16;751–170. <https://doi.org/10.1117/3.832716.ch15>

23. Хоченкова Ю. А., Чкадуа Г. З., Маливанова Т. Ф., Степанова Е. В. VEGF и противоопухолевый иммунитет. *Иммунология.* 2013;34(3):172–175.

24. Тырсина Е. Г., Никулицкий С. И. Роль регуляторной VEGF/VEGF-R1-системы в опухолевом ангиогенезе (обзор литературы). *Онкогинекология.* 2015;(4):4–12.

25. Кит О. И., Франциянц Е. М., Шевченко А. Н., Бреус А. А., Погорелова Ю. А., Нескубина И. В. Уровень некоторых факторов роста семейства VEGF при светлоклеточном раке почки. *Известия высших учебных заведений Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2018;1 (197):124–129.

26. Бреус А. А., Кит О. И., Франциянц Е. М., Шевченко А. Н., Нескубина И. В., Дженкова Е. А. и др. Половые различия в содержании компонентов инсулиноподобного сигнального пути в тканях почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;5:81. <https://doi.org/10.17513/spno.29168>

27. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трипитаки Л. К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015;1:20–23.

28. Нефедова Н. А., Давыдова С. Ю. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF) в опухолевом ангиогенезе. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;3:51.

29. Спирина Л. В., Кондакова И. В., Усынин Е. А., Винтизенко С. И. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря. *Сибирский онкологический журнал.* 2008;4:65–70.

## References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2018. Eds. Kaprina A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Moscow, 2019. (In Russian). Available at: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2018.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf)

2. Jacobsen J., Grankvist K., Rasmuson T., Bergh A., Landberg G., Ljungberg B. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2004 Feb;93 (3):297–302. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04605.x>

3. Igarashi H., Esumi M., Ishida H., Okada K. Vascular endothelial growth factor overexpression is correlated with von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inactivation in patients with sporadic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2002 Jul 1;95(1):47–53. <https://doi.org/10.1002/cncr.10635>

4. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw.* 2009 Dec;20(4):158–163. <https://doi.org/10.1684/ecn.2009.0170>

5. Paradis V., Lagha N. B., Zeimoura L., Blanchet P., Eschwege P.,

- Ba N., et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. *Virchows Arch.* 2000 Apr;436(4):351–356. <https://doi.org/10.1007/s004280050458>
6. Spirina L. V., Kondakova I. V., Usynin Y. A., Vintzenko S. I. Angiogenesis regulation in renal and bladder cancers. *Siberian Oncology Journal.* 2008;4:65–69 (In Russian).
  7. Yagasaki H., Kawata N., Takimoto Y., Nemoto N. Histopathological analysis of angiogenic factors in renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2003 Apr;10(4):220–227. <https://doi.org/10.1046/j.0919-8172.2003.00608.x>
  8. Maslyakova G. N., Medvedeva A. V. The study of aggressiveness factors for the diagnosis and prognosis of the course of kidney tumors (analysis of literature data). *Bulletin of medical Internet conferences.* 2013;3(4):845–848 (In Russian).
  9. Matsumoto K., Suzuki K., Koike H., Okamura K., Tsuchiya K., Uchida T., et al. Prognostic significance of plasma placental growth factor levels in renal cell cancer: an association with clinical characteristics and vascular endothelial growth factor levels. *Anticancer Res.* 2003 Dec;23(6D):4953–4958.
  10. Morozov A. P., Shibaev A. N., Kushlinsky N. E. Clinical significance of insulin-like growth factor and 1ftub1nd1ng protein 1 in prostate cancer. *Clinical Gerontology.* 2008;14(10):28–31 (In Russian).
  11. Bochkareva N. V., Kondakova I. V., Kolomiyets L. A., Muntyan A. B. The system of insulin-like growth factors in pathogenesis and prognosis of epithelial ovarian cancer. *Siberian Oncological Journal.* 2011;3:74–81 (In Russian).
  12. Bustin S. A., Dorudi S., Phillips S. M., Feakins R. M., Jenkins P. J. Local expression of insulin-like growth factor-I affects angiogenesis in colorectal cancer. *Tumour Biol.* 2002 Jun;23(3):130–138.
  13. Almhanna K., Meredith K. L., Hoffe S. E., Shridhar R., Coppola D. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 in esophageal cancer. *Cancer Control.* 2013 Apr;20(2):111–116. <https://doi.org/10.1177/107327481302000204>
  14. Gershtein E. S., Androsova L. A., Letyagin V. P., Kushlinsky N. E. Clinical Significance of Epidermal Growth Factor Receptors in Patients with Advanced Breast Cancer: Results of a 6-Year Follow-Up. *Bulletin of the Russian Research Center. N. N. Blokhina RAMS.* 2000;11(1):27–33 (In Russian).
  15. Shcherbakov A. M., Krasilnikov M. A., Kushlinsky N. E. Molecular mechanisms of hormone resistance of breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(3):363–376 (In Russian).
  16. Gapeenko E. V., Derzhavets L. A., Antonenkova N. N. Tumor markers, growth factors, angiogenesis regulators in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Oncology magazine.* 2013;7(3 (27)):86–95 (In Russian).
  17. Timakov M. A., Kozlov I. G., Belokhvostov A. S., Rummyantsev A. G. Medicines aimed at epidermal growth factor receptors in cancer biotherapy of various localization. *Russian Immunological Journal.* 2010;4(13) (1):3–13 (In Russian).
  18. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010 Feb;10(2):116–129. <https://doi.org/10.1038/nrc2780>
  19. Katoh M., Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med Res Rev.* 2014 Mar;34(2):280–300.
  20. Fedyanin M. Yu., Melkova D. N., Serebriyskaya S., Nikolskaya T. A., Tyulyandin S. A. Receptors of fibroblast growth factor in malignant tumors. *Malignant Tumors.* 2014;4(11):19–34 (In Russian).
  21. Leone S., Chiavaroli A., Recinella L., Di Valerio V., Veschi S., Gasparo I., et al. Growth hormone-releasing hormone (GHRH) deficiency promotes inflammation-associated carcinogenesis. *Pharmacol Res.* 2019 Dec 23;152:104614. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104614>
  22. Metz CE. Fundamental ROC Analysis. 2000 Feb 16;751–170. <https://doi.org/10.1117/3.832716.ch15>
  23. Khochenkova Yu. A., Chkadua G. Z., Malivanova T. F., Stepanova E. V. VEGF and antitumor immunity. *Immunology.* 2013;34(3):172–175 (In Russian).
  24. Tyrsina E. G., Nikulitsky S. I. The role of regulatory VEGF/VEGF-R1 — systems in tumor angiogenesis. *Oncogynecology.* 2015;4:4–12 (In Russian).
  25. Kit O. I., Frenchman E. M., Shevchenko A. N., Breus A. A., Pogorelova Yu. A., Nesukubina I. V. The level of some growth factors of the VEGF family in clear cell kidney cancer. *News of Higher Education Institutions of the North Caucasus Region. Series: Natural Sciences.* 2018;1(197):124–129 (In Russian).
  26. Breus A. A., Kit O. I., Frantsuz E. M., Shevchenko A. N., Nesukubina I. V., Dzhenkova E. A., et al. Sexual differences in the content of components of the insulin-like signaling pathway in kidney tissue with local and generalized clear cell renal cancer. *Modern problems of science and education.* 2019 5:81 (In Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.29168>
  27. Kit O. I., Frenchman E. M., Dimitriadi S. N., Shevchenko A. N., Kaplieva I. V., Tripitaki L. K. Expression of markers of neoangiogenesis and fibrinolytic system in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. *Experimental and clinical urology.* 2015;1:20–23 (In Russian).
  28. Nefedova N. A., Davydova S. Yu. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and hypoxia inducible factor (HIF) in tumor angiogenesis. *Modern problems of science and education.* 2015;3:51 (In Russian).
  29. Spirina L. V., Kondakova I. V., Usynin E. A., Vintzenko S. I. Regulation of angiogenesis in malignant neoplasms of the kidney and bladder. *Siberian Oncology Journal.* 2008;4:65–70 (In Russian).

---

#### Информация об авторах:

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9468-134X>

Бреус Анна Александровна\* – соискатель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-8725>

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6206-6222

Филатова Елена Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7904-4414>

Швырёв Дмитрий Александрович – к.м.н., научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

#### Information about authors:

Aleksei N. Shevchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of oncology National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9468-134X>

Anna A. Breus\* – Doctoral Candidate National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-8725>.

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Elena A. Dzhenkova – Dr. Sci. (Biol.), associate Professor, scientific Secretary National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 6206-6222

Elena V. Filatova – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the Department of oncology National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7904-4414>

Dmitrii A. Shvyrev – Cand. Sci. (Med.), researcher of the Department of oncology National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

## УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ГЕНИТАЛЬНОМ ТРАКТЕ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н.К. Гуськова<sup>1\*</sup>, Е.В. Вереникина<sup>1</sup>, Т.Ю. Мягкова<sup>1</sup>, А.П. Меньшенина<sup>1</sup>,  
Е.А. Гуськова<sup>2</sup>, Н.В. Черникова<sup>1</sup>, О.Н. Селютина<sup>1</sup>

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
2. Клинико-диагностический центр «ДА ВИНЧИ», 344002, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. Красноармейская, д. 132

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить значимость хронической хламидийной инфекции в генезе пролиферативных процессов в органах женской половой сферы.

**Материалы и методы.** Обследовано 267 женщин в возрасте от 27 до 43 лет. В зависимости от степени выраженности патологического процесса в генитальном тракте и факта инфицированности *Chlamydia trachomatis* сформировано 6 групп: 1-я – 30 условно здоровых женщин без патологии органов репродуктивной системы; 2-я и 3-я – с воспалительными процессами органов репродуктивной системы с отсутствием хламидийной инфекции (36) и на фоне хламидийной инфекции (38); 4-я и 5-я – с пролиферативными процессами в органах женской половой сферы с отсутствием хламидийной инфекции (50) и на фоне хламидийной инфекции (58); 6-я – больные раком шейки матки (55). Факт инфицированности *Chlamydia trachomatis* устанавливался по результатам ПЦР и методами ИФА (Chem Well, США). Исследованы концентрация эстрадиола (Э) и прогестерона (П) (ИФА) в крови, определено соотношение – Э/П. Данные сопоставлялись с результатами цитологических, гистологических и УЗ-исследований.

**Результаты.** Проллиферативные процессы генитального тракта сопровождаются изменением уровня женских половых гормонов, в частности, резким снижением прогестерона в лютеиновой фазе цикла на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении, более интенсивным у женщин с хронической хламидийной инфекцией. Установлена связь инфекционного агента со степенью выраженности гиперпластических процессов генитального тракта у женщин. Сопоставление данных цитологических и гистологических исследований с содержанием в крови прогестерона у женщин без инфекционного агента показало усиление степени выраженности нарушений по мере снижения уровня гормона. У инфицированных *Chlamydia trachomatis* женщин отмечается сдвиг выраженности гиперпластических процессов вправо, в направлении нормальных значений прогестерона. То есть даже при максимальной концентрации прогестерона, близкой к референтным значениям, наблюдается большая выраженность патологических изменений.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования продемонстрировали несомненную роль хронической хламидийной инфекции в инициировании гормонального дисбаланса в направлении абсолютной или относительной гиперэстрогении с выраженной прогестероновой недостаточностью, причинно-следственную связь инфекционного агента *Chlamydia trachomatis* со степенью выраженности гиперпластических процессов в органах женской половой сферы. В этой связи выявление хламидийной инфекции следует рассматривать как важнейший элемент скрининга и профилактики гиперпластических процессов.

### Ключевые слова:

хламидийная инфекция, пролиферативные процессы, эстрадиол, прогестерон, генитальный тракт, гиперпластические процессы

### Для корреспонденции:

Гуськова Наиля Катифовна – к.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Адрес: 344037, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63  
E-mail: guskova.nailya@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>  
SPIN: 5407-6285

**Информация о финансировании:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Гуськова Н.К., Вереникина Е.В., Мягкова Т.Ю., Меньшенина А.П., Гуськова Е.А., Черникова Н.В., Селютина О.Н. Уровень половых гормонов и степень выраженности гиперпластических процессов в генитальном тракте у женщин с хронической хламидийной инфекцией. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(1):23-31. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-2>

Статья поступила 07.11.2019, принята к печати 01.02.2020, опубликована 10.03.2020

## LEVEL OF SEX HORMONES AND THE SEVERITY OF HYPERPLASTIC PROCESSES IN THE GENITAL TRACT IN WOMEN WITH CHRONIC CHLAMYDIAL INFECTION

Nailya K. Guskova<sup>1\*</sup>, Ekaterina V. Verenikina<sup>1</sup>, Tatyana Yu. Myagkova<sup>1</sup>, Anna P. Menshenina<sup>1</sup>, Ekaterina A. Guskova<sup>2</sup>, Natalya V. Chernikova<sup>1</sup>, Olesya N. Selyutina<sup>1</sup>

1. National Medical Research Centre for Oncology,

63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

2. Clinical and Diagnostic Center "DA VINCI",

132 Krasnoarmeyskaya str., Rostov-on-don, 344002, Russian Federation

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** To evaluate the role of chronic chlamydial infection in the genesis of proliferative processes in the female genital area.

**Materials and methods.** The study involved 267 women aged from 27 to 43 years. Depending on the severity of the pathological process in the genital tract and the presence of the *Chlamydia trachomatis* infection, 6 groups were distinguished: 1st – 30 somatically healthy women without pathologies of the female reproductive system; 2nd and 3rd – those with inflammatory processes in the reproductive organs of non-chlamydial (36) and chlamydial nature (38); 4th and 5th – those with proliferative processes in the pelvic organs of non-chlamydial (50) and chlamydial nature (58); 6th – patients with cervical cancer (55). The PCR and ELISA (Chem Well, USA) methods were used to identify the presence of *Chlamydia trachomatis*. The concentration of estradiol (E) and progesterone (P) (ELISA) in the blood, as well as their ratio (E/P), was determined. The as-obtained data were compared with the results of cytomorphological and ultrasound studies.

**Results.** Proliferative processes in the genital tract are accompanied by a change in the level of female sex hormones, in particular, by a sharp decrease in progesterone in the luteal phase of the cycle against the background of absolute or relative hyperestrogenism. These changes are more pronounced in women with chronic chlamydial infection. A connection between the presence of the infectious agent in question and the severity of hyperplastic processes in the female genital tract is established. A comparison of the obtained morphological data with the blood progesterone content in women without *Chlamydia trachomatis* showed that an increase in the severity of disorders correlates with a decrease in the level of female hormones. In women infected with *Chlamydia trachomatis*, the severity of hyperplastic processes shifts to the right, i. e. towards normal progesterone values. Therefore, even at maximal progesterone concentrations close to the reference values, a greater severity of pathological changes is observed.

**Conclusion.** The obtained results demonstrate the undeniable role of chronic chlamydial infection in initiating a hormonal imbalance towards absolute or relative hyperestrogenia with a severe progesterone deficiency. A causal relationship of the *Chlamydia trachomatis* infectious agent with the severity of hyperplastic processes in the pelvic organs is established. It is concluded that the detection of chlamydial infection should be considered as an essential element in the screening and prevention of hyperplastic processes.

### Keywords:

chlamydial infection, proliferative processes, estradiol, progesterone, genital tract, hyperplastic processes

### For correspondence:

Nailya K. Guskova – Cand. Sci. (Biol.), head of clinical diagnostic laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation.

E-mail: [guskova.nailya@mail.ru](mailto:guskova.nailya@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>

SPIN: 5407-6285

**Information about funding:** no funding of this work has been held.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

For citation: Guskova N.K., Verenikina E.V., Myagkova T.Yu., Menshenina A.P., Gus'kova E.A., Chernikova N.V., Selyutina O.N. The level of sex hormones and the severity of hyperplastic processes in the genital tract in women with chronic chlamydia infection. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(1):23-31. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-2>

Submitted 07.11.2019, Accepted for publication 01.02.2020, Published 10.03.2020

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время многие научные исследования подтверждают факт взаимосвязи воспалительного фактора с развитием гиперпластических процессов [1, 2]. Фоновые процессы, лежащие в основе диспластических изменений слизистой оболочки шейки матки, часто обусловлены инфекционным фактором, в том числе *Chlamydia trachomatis*. Интерес к патогену *Chlamydia trachomatis* обусловлен многоочаговостью поражения [3, 4], высоким тропизмом возбудителя к цилиндрическому эпителию слизистых оболочек, восходящему характеру распространения и способности вызывать длительный персистирующий воспалительный процесс, приводящий к выраженным структурным перестройкам тканей [5]. Данные литературы свидетельствуют о том, что практически у каждой женщины с хламидийной инфекцией выявлены пролиферативные процессы различной степени интенсивности [6, 7]. Показано, что частота выявления хламидий у женщин с неопластическими процессами шейки матки значительно выше, чем в популяции [8]. По мнению ряда авторов, причина гиперпластических процессов как фонового состояния у инфицированных *Chlamydia trachomatis* женщин заключается в усилении метаболической активности и митотического потенциала клеток, что обусловлено длительным влиянием эстрогенов, не сочетающимся с пониженным уровнем прогестерона [9]. Нами получены экспериментальные данные о чувствительности клеток желтого тела к инфицированию штаммом *E. Chlamydia trachomatis* и способности инфицированных клеток к поддержанию роста данного возбудителя в условиях *in vivo* и *in vitro*, что также может служить объяснением установленному ранее нарушению экспрессии женских половых гормонов у инфицированных хламидиями женщин [10, 11].

**Цель исследования:** оценить значимость хронической хламидийной инфекции в генезе пролиферативных процессов в органах женской половой сферы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 267 женщин в возрасте от 27 до 43 лет. Критерием включения явилось отсутствие признаков сопутствующей эндокринной патологии. В зависимости от степени

выраженности патологического процесса в генитальном тракте и факта инфицированности *Chlamydia trachomatis* пациентки были распределены по 6 группам: 1-я контрольная – 30 условно здоровых женщин без патологии органов репродуктивной системы; 2-я и 3-я – с воспалительными процессами органов репродуктивной системы с отсутствием хламидийной инфекции (36) и на фоне хламидийной инфекции (38); 4-я и 5-я – с пролиферативными процессами в органах женской половой сферы с отсутствием хламидийной инфекции (50) и на фоне хламидийной инфекции (58); 6-я – больные раком шейки матки (55). В группах с воспалительными процессами органов репродуктивной системы диагностированы эндоцервицит, эндометрит, хронический аднексит; с пролиферативными процессами доброкачественной природы – эндоцервикоз с полипами цервикального канала, эндоцервицит, гиперплазия слизистой цервикального канала. Группы однородны по возрасту, численности и степени выраженности патологического процесса.

Инфицированность женщин возбудителем хламидиоза устанавливалась по результатам ПЦР и титру антител IgG и IgM к *Chlamydia trachomatis* методами ИФА (Chem Well, США). Данные исследований в крови женщин уровня специфических антител к *Chlamydia trachomatis* свидетельствуют, что воспалительный процесс органов репродуктивной системы на фоне хламидийной инфекции является следствием острого процесса, а основой пролиферативных процессов в органах женской половой сферы – хроническая персистенция возбудителя *Chlamydia trachomatis*.

В крови пациенток исследованы концентрация эстрадиола (Э) и прогестерона (П) (ИФА). Для каждого конкретного наблюдения определено соотношение Э/П. Исследования проводились до начала лечебных мероприятий, в период продукции прогестерона желтым телом (лютеиновая фаза цикла). Выполнен комплекс диагностических процедур: ПАП-тест, расширенная кольпоскопия, по показаниям – цитологические и гистологические исследования ткани шейки матки и эндометрия, трансвагинальное УЗИ органов малого таза. Данные по уровню овариальных гормонов в анализируемых группах женщин сопоставлялись с результатами цитологических, гистологических и УЗ-исследований. Статистиче-

скую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 10.0. Для оценки статистической значимости различий использовали U-критерий Манна – Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные об уровне овариальных гормонов в периферической крови представлены в таблице 1. Результаты исследования показали, что концентрация прогестерона у лиц контрольной группы (здоровые) в лютеиновую фазу цикла составила  $47,30 \pm 5,30$  нмоль/л, эстрадиола –  $493,18 \pm 32,0$  нмоль/л, что не противоречит литературным данным.

У женщин с воспалительными процессами органов репродуктивной системы без специфического инфекционного компонента уровень периферического эстрадиола и прогестерона и, соответственно, величина соотношения Э/П не отличались от значений в контрольной группе.

Однако обращало внимание, что в 3-й группе женщин с воспалительными процессами органов репродуктивной системы на фоне хламидийной инфекции уровень эстрадиола превышал значения в 1-й (контроль) и 2-й (воспалительный процесс с отсутствием хламидийной инфекции) группах на 50,2 и 43,9% соответственно и не имел статистически значимых отличий от концентрации гормона в крови женщин 4-й группы (с пролиферативными процессами в органах женской половой сферы с отсутствием хламидийной инфекции). При этом отмечено 4-кратное снижение уровня прогестерона в сравнении с данными у женщин 1-й и 2-й групп и увеличение показателя Э/П, соответственно, в 4,4 и в 5,5 раза. Итак, у женщин с воспалительными процессами в органах женской половой сферы на фоне хламидийной инфекции установлено нарушение гормонального статуса, носящее системный характер и проявляющееся устойчивой гиперэстрогенией на фоне угнетения продукции прогестерона. Рядом авторов показаны аналогичные изменения у больных с новообразованиями злокачественной природы органов репродуктивной системы [11].

Уровни исследуемых гормонов эстрадиола и прогестерона у пациенток 4-й группы с пролиферативными процессами в органах женской половой сферы с отсутствием хламидийной инфекции составили в среднем  $732,20 \pm 34,0$  и  $18,50$

$\pm 2,10$  нмоль/л соответственно и, аналогично данным 3-й группы женщин с воспалительными процессами органов репродуктивной системы на фоне хламидийной инфекции, статистически значимо отличались от данных 1-й и 2-й групп. В частности, по нарастанию уровня эстрадиола – в 1,5–1,4 раза и снижению прогестерона – в 2,5 раз. Столь явный дисбаланс в системе эстроген-прогестерон подтверждался также повышением показателя Э/П в 2,7 раза по сравнению с таковым в контрольной группе.

При пролиферативных процессах репродуктивной системы на фоне хламидийной инфекции (5-я группа) установлено еще более значительное, чем в предыдущей группе, снижение уровня прогестерона, не соответствующее лютеиновой фазе цикла и возрасту. В среднем концентрация гормона в указанной группе составила  $1,51 \pm 0,10$  нмоль/л, что в 31 раз ниже значений в контрольной группе и в 7,6 раз – у инфицированных *Chlamydia trachomatis* женщин с развитием хронического воспалительного процесса органов репродуктивной системы ( $p < 0,001$ ), что представляется нам особенно важным в аспекте поставленных задач. В целом, уровень прогестерона не выходил за пределы 0,73–3,10 нмоль/л по группе. При этом в 51,7% наблюдений (30 чел.) уровень гормона был ниже 1,0 нмоль/л, в 37,9% (22 чел.) – в пределах 1,0–2,0 нмоль/л, в 10,3% (6 чел.) – 2,0–3,0 нмоль/л, что свидетельствует о явном нарушении овуляторного цикла. На фоне интенсивного снижения в крови уровня прогестерона прослежена тенденция к увеличению содержания эстрадиола до  $890,0 \pm 41,0$  нмоль/л, что превышало значения в контрольной группе в 1,8 раз ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых отличий от значений у женщин аналогичной (4-й) группы без хламидийной инфекции и у пациенток с воспалительными процессами органов репродуктивной системы на фоне острой хламидийной инфекции (3-я группа) не отмечено. Наиболее высокие показатели определялись у женщин с кистозными изменениями яичников. Как следствие, коэффициент соотношения Э/П повысился в 40 раз по сравнению с таковым в контроле и в 14,7 раз – в аналогичной группе без инфицирования.

Отмеченные нами значительные изменения уровня половых гормонов и, в частности, прогестерона в лютеиновую фазу цикла у инфицированных *Chlamydia trachomatis* женщин с пролиферативными процессами в органах женской половой

сферы доброкачественной природы послужили основанием для исследования уровня прогестерона и эстрадиола в крови больных раком шейки матки (6-я группа). У больных без инфекционного компонента отмечена выраженная гипофункция яичников, сопровождающаяся пониженной продукцией и эстрогенов, и прогестин. При сочетании же рака шейки матки с хламидийной инфекцией наблюдалось резкое снижение уровня эстрадиола в сравнении со значениями в 1-й (контрольной), 4-й и 5-й группах с доброкачественными пролиферативными процессами как с хламидийной инфекцией, так и без в 7,3 и в 13 раз

( $p < 0,001$ ) соответственно. Уровень прогестерона оставался неизменно низким и составил  $1,13 \pm 0,40$  нмоль/л, что ниже значений во всех анализируемых группах женщин. В этой связи и невзирая на существенное снижение концентрации эстрогенов, показатель Э/П устойчиво демонстрировал гиперэстрогению за счет дефицита прогестерона. Анализ значений коэффициента Э/П, являющегося объективным отражением взаимоотношений эстрадиола и прогестерона во всех группах, свидетельствовал о наличии у больных с хламидийной инфекцией абсолютной и/или относительной гиперэстрогении.

Таблица 1. Уровень эстрадиола и прогестерона (нмоль/л) у женщин разных групп (M ± m)  
Table 1. Levels of estradiol and progesterone (nmol / l) in the patient groups under study (M ± m)

№ п/п	Показатели / Indicators Группы больных / Patient groups	Эстрадиол (Э) / Estradiol	Прогестерон (П) / Progesterone	Эстрадиол/Прогестерон (Э/П) / Estradiol to progesterone ratio
1	Условно здоровые женщины (контроль), n = 30 / Somatically healthy women	493,18 ± 32,0	47,30 ± 5,30	14,67 ± 2,30
2	Женщины с воспалительными процессами органов репродуктивной системы с отсутствием хламидийной инфекции n = 36 / Women with inflammatory processes in the reproductive system without chlamydial infection	514,60 ± 42,20	46,30 ± 3,40	11,90 ± 1,80
3	Женщины с воспалительными процессами органов репродуктивной системы на фоне хламидийной инфекции, n = 38 / Women with inflammatory processes in the reproductive system against the background of chlamydial infection	740,50 ± 39,0 <sup>1,2</sup>	11,50 ± 1,80 <sup>1,2</sup>	65,20 ± 4,60 <sup>1,2</sup>
4	Женщины с пролиферативными процессами в органах женской половой сферы с отсутствием хламидийной инфекции, n = 50 / Women with proliferative processes in the female genital area without chlamydial infection	732,20 ± 34,0 <sup>1,2</sup>	18,50 ± 2,10 <sup>1,2</sup>	40,20 ± 2,70 <sup>1,2</sup>
5	Женщины с пролиферативными процессами в органах женской половой сферы на фоне хламидийной инфекции, n = 58 / Women with proliferative processes in the female genital area against the background of chlamydial infection,	890,0 ± 41,0 <sup>1,2,3,4</sup>	1,51 ± 0,10 <sup>1,2,3,4</sup>	734,80 ± 58,70 <sup>1,2,3,4</sup>
6	Рак шейки матки на фоне хламидийной инфекции, n = 55 / Women with cervical cancer against the background of chlamydial infection,	67,85 ± 3,10 <sup>1,2,3,4,5</sup>	1,13 ± 0,40 <sup>1,2,3,4</sup>	57,70 ± 7,40 <sup>1,2,5</sup>

Примечание: различия статистически значимы при  $p < 0,05-0,001$   
1 – в сравнении с данными 1-й контрольной группы;  
2 – в сравнении с данными 2-й группы;  
3 – в сравнении с данными 3-й группы;  
4 – в сравнении с данными 4-й группы.

Note: differences are statistically significant at  $p < 0.05-0.001$   
1 – compared with the 1st control group;  
2 – compared with the 2nd group;  
3 – compared with the 3rd group;  
4 – compared with the 4th group.

**Таблица 2. Сопоставление степени выраженности гиперпластических процессов с уровнем прогестерона**  
**Table 2. Comparison of the severity of hyperplastic processes with progesterone levels**

Группы больных / Patient groups	Концентрация прогестерона / Progesterone concentration		
	Минимальная 0,2–1,2 нмоль/л / Minimal 0.2-1.2 nmol / L	Средняя 1,3–8,0 нмоль/л / Average 1.3–8.0 nmol / L	Максимальная 8,2–20,0 нмоль/л / Maximal 8.2–20.0 nmol / L
С пролиферативными процессами в органах женской половой сферы с отсутствием хламидийной инфекции, n = 50 /  Women with proliferative processes in the reproductive system without chlamydial infection, n = 50	Ановуляторный цикл, клинические проявления, n = 14: 1) бесплодие; 2) НМЦ (скудные и редкие менструации); 3) серозные кисты яичников; 4) синдром поликистозных яичников; 5) бесплодие + фиброзно-кистозная мастопатия /  Anovulatory cycle, clinical manifestations, n = 14: 1) infertility; 2) menstrual irregularities (meager and rare menstruation); 3) serous ovarian cysts; 4) polycystic ovary syndrome; 5) infertility + fibrocystic mastopathy	Недостаточность 2-й фазы, клинические проявления, n = 16: 1)НМЦ (нерегулярные и болезненные менструации); 2)гистологический анализ эндометрия: умеренно выраженные гиперпластические процессы; 3)УЗИ: УЗ-признаки железистой гиперплазии эндометрия; 4)кольпоскопия: эктопия, псевдоэрозия шейки матки /  Phase 2 insufficiency, clinical manifestations, n = 16: 1)menstrual irregularities (irregular and painful menstruation); 2) histological analysis of the endometrium: moderately expressed hyperplastic processes; 3) ultrasound: ultrasound signs of glandular endometrial hyperplasia; 4) colposcopy: ectopia, pseudo-erosion of the cervix	Недостаточность различной степени, клинические проявления, n = 20: 1) серозные кисты яичников; 2) НМЦ (длительные и обильные менструации) /  Insufficiency of varying degrees, clinical manifestations, n = 20: 1) serous ovarian cysts; 2) menstrual irregularities (long and excessive menstruation)
С пролиферативными процессами в органах женской половой сферы с отсутствием хламидийной инфекции, n = 50 /  Women with proliferative processes in the reproductive system without chlamydial infection, n = 50	Ановуляторный цикл, клинические проявления, n = 14: 1) бесплодие; 2) НМЦ (скудные и редкие менструации); 3) серозные кисты яичников; 4) синдром поликистозных яичников; 5) бесплодие + фиброзно-кистозная мастопатия /  Anovulatory cycle, clinical manifestations, n = 14: 1) infertility; 2) menstrual irregularities (meager and rare menstruation); 3) serous ovarian cysts; 4) polycystic ovary syndrome; 5) infertility + fibrocystic mastopathy	Недостаточность 2-й фазы, клинические проявления, n = 16: 1)НМЦ (нерегулярные и болезненные менструации); 2)гистологический анализ эндометрия: умеренно выраженные гиперпластические процессы; 3)УЗИ: УЗ-признаки железистой гиперплазии эндометрия; 4)кольпоскопия: эктопия, псевдоэрозия шейки матки /  Phase 2 insufficiency, clinical manifestations, n = 16: 1)menstrual irregularities (irregular and painful menstruation); 2) histological analysis of the endometrium: moderately expressed hyperplastic processes; 3) ultrasound: ultrasound signs of glandular endometrial hyperplasia; 4) colposcopy: ectopia, pseudo-erosion of the cervix	Недостаточность различной степени, клинические проявления, n = 20: 1) серозные кисты яичников; 2) НМЦ (длительные и обильные менструации) /  Insufficiency of varying degrees, clinical manifestations, n = 20: 1) serous ovarian cysts; 2) menstrual irregularities (long and excessive menstruation)

Таким образом, абсолютная гиперэстрогения характеризовалась исходно высоким уровнем эстрадиола при нормальной или сниженной (в пределах нижней границы нормы) концентрации прогестерона. Такое состояние гиперактивности наблюдалось нами у пациенток с кистозными изменениями яичников, миомой матки, у женщин с нарушением менструального цикла, развившимися на фоне воспалительных процессов (с началом половой жизни, но не с менархе).

Относительная гиперэстрогения характеризовалась нормальным или даже сниженным (в пределах границ физиологической нормы) уровнем эстрадиола при выраженном дефиците прогестерона.

Учитывая, что сниженный уровень прогестерона наблюдался и у женщин, не инфицированных *Chlamydia trachomatis*, нами проведено сопоставление уровня гормона с морфологическими данными, отражающими степень выраженности гиперпластических процессов генитального тракта доброкачественной природы у женщин с инфекционным компонентом и без. В зависимости от уровня в крови прогестерона пациентки обеих групп были условно разделены на 3 подгруппы:

- с минимальной концентрацией прогестерона в пределах 0,20–1,20 нмоль/л;
- со средней концентрацией прогестерона – 1,30–8,0 нмоль/л;
- с максимальной концентрацией прогестерона – 8,20–20,0 нмоль/л (значения близкие к референтным) (табл. 2).

Анализ цитологических и гистологических данных, характеризующих степень выраженности гиперпластических процессов в органах женской половой сферы, в сопоставлении с концентрацией в крови прогестерона у женщин без инфекционного агента позволил отметить усиление степени выраженности нарушений по мере снижения уровня гормона. У инфицированных *Chlamydia trachomatis* женщин отмечается сдвиг выраженности гиперпластических процессов вправо, в направлении нормальных значений уровня прогестерона. То есть даже при максимальной концентрации прогестерона, близкой к референтным значениям, мы наблюдали бóльшую выраженность патологических изменений (табл. 2).

Согласно полученным данным, воспалительный процесс органов репродуктивной системы без хламидийной инфекции не приводит к до-

стоверным изменениям системного уровня исследуемых гормонов. При наличии возбудителя *Chlamydia trachomatis* наблюдается рост уровня эстрадиола и снижение – прогестерона. Вместе с тем, пролиферативные процессы в органах женской половой сферы с отсутствием хламидийной инфекции сопровождаются изменением уровня анализируемых половых гормонов, а наличие хламидийной инфекции усиливает гормональный дисбаланс за счет еще более интенсивного снижения уровня прогестерона во вторую фазу менструального цикла. Следствием установленных нарушений является изменение гормонального фона в сторону гиперэстрогении с выраженной прогестероновой недостаточностью. По литературным данным, длительная гиперэстрогения рассматривается как одна из возможных причин пролиферативных процессов, учитывая, что железистый эпителий относится к эстрогенчувствительным тканям. В ряде исследований ведущая роль в злокачественном перерождении клеток отводится нарушению процессов системной регуляции, особенно при хронических воспалительных и пролиферативных процессах доброкачественной природы [12]. К примеру, у женщин с хламидиозом, даже при нормальном уровне гормонов, цитологически выявлялись дисплазии эпителия шейки матки (табл. 2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали несомненную роль хронической хламидийной инфекции в иницировании гормонального дисбаланса в направлении абсолютной или относительной гиперэстрогении с выраженной прогестероновой недостаточностью, причинно-следственную связь инфекционного агента *Chlamydia trachomatis* со степенью выраженности гиперпластических процессов в органах женской половой сферы. Данные патологические изменения могут служить провоцирующим фактором в развитии пролиферативных процессов, в том числе злокачественных, особенно в органах-мишенях для эстрогена. В этой связи раннее выявление хламидийной инфекции следует рассматривать как важнейший элемент скрининга и профилактики гиперпластических процессов.

#### Участие авторов:

Гуськова Н.К. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Вереникина Е.В. – анализ полученных данных, консультация.

Мягкова Т.Ю. – анализ полученных данных, консультация.

Меньшенина А.П. – сбор клинического материала, консультация.

Гуськова Е.А. – систематизация и анализ полученных данных, написание текста рукописи, консультация.

Черникова Н.В. – сбор клинического материала, консультация.

Селютина О.Н. – выполнение исследований, обзор публикаций по теме статьи.

#### Список литературы

1. Лукач А. А. Инфекционно-воспалительная концепция развития гиперпластических процессов гениталий. Уральский медицинский журнал. 2010;5(70):156–159.
2. Шешукова Н. А., Макаров И. О., Овсянникова Т. В. Профилактика гиперпластических процессов эндометрия. Репродуктивная эндокринология. 2012;6(8):18–22.
3. Синчихин С. П., Мамиев О. Б., Синчихина М. Е. Урогенитальный хламидиоз как медико-социальная проблема (обзор литературы). Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2009;1:43–48.
4. Синчихин С. П., Мамиев О. Б., Степанян Л. В., Эльдерова К. С., Магакян О. Г. Некоторые современные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. Consilium Medicum. 2015;17(6):73–76.
5. Price M. J., Ades A. E., De Angelis D., Welton N. J., Macleod J., Soldan K., et al. Risk of pelvic inflammatory disease following Chlamydia trachomatis infection: analysis of prospective studies with a multistate model. American Journal Epidemiology. 2013;178 (3):484–492. <http://doi.org/10.1093/aje/kws583>
6. Mårdh P.-A. Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis. Current Opinion in Infectious Diseases. 2004 Feb;17(1):49–52. <http://doi.org/10.1097/00001432-200402000-00010>
7. Morin-Papunen L., Rantala A. S., Unkila-Kallio L., Tiitinen A., Hippeläinen M., Perheentupa A., et al. Metformin Improves Pregnancy and Live-Birth Rates in Women with Polycystic

#### References

1. Lukach A. A. Inflammatory infectious conception development hiperplastic process genitals. Ural Medical Journal. 2010;5 (70):156–159 (In Russian).
2. Sheshukova N. A., Makarov I. O., Ovsyannikova T. V. Prevention of endometrial hyperplastic processes. Reproductive endocrinology. 2012;6(8):18–22 (In Russian).
3. Sinchikhin S. P., Mamiev O. B., Sinchikhina M. E. Urogenital chlamydia as a medical and social problem (literature review). Dermatology. Supplement to the journal Consilium Medicum. 2009;1:43–48 (In Russian).

#### Authors contribution:

Nailya K. Guskova – development of research design, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript.

Ekaterina V. Verenikina – analysis of the data obtained, consultation.

Tatyana Yu. Myagkova – analysis of the data obtained, consultation.

Anna P. Menshenina. – collection of clinical material, consultation.

Ekaterina A. Guskova – systematization and analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, consultation.

Natalya V. Chernikova – collection of clinical material, consultation.

Olesya N. Selyutina – research, review of publications on the topic of the article.

- tic Ovary Syndrome (PCOS): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2012 May 1;97(5):1492–1500. <http://doi.org/10.1210/jc.2011-3061>
8. Макаров Э. В., Нестеров А. С., Давидян Л. Ю., Богдасаров А. Ю. Изменения морфологической структуры шейки матки при хронических урогенитальных инфекциях. Ульяновский медико-биологический журнал. 2011;2:62–67.
9. Прилепская В. Н., Рудакова Е. Б., Кононов А. В. Эктопии и эрозии шейки матки. М.: Медпресс-информ, 2002. 176 с.
10. Гуськова Н. К., Франциянц Е. М., Гуськова Е. А., Верескунова М. И., Шатова Ю. С., Моисеенко Т. И. Экспериментальная модель как доказательство нарушений гормонопродуцирующей функции яичников при хламидиозе. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2017;4-2(196-2):20–25.
11. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Гуськова Н. К., Комарова Е. Ф. Влияние восходящей хламидийной инфекции на уровень половых гормонов в крови у женщин с воспалительными и пролиферативными процессами гениталий. Фундаментальные исследования. 2013; (7-2):419–422.
12. Литвин О. Е. Морфологические особенности поражения шейки матки у женщин с хламидийной инфекцией. Венеролог. 2007;2:11–17.

6. Mårdh P.-A. Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2004 Feb;17(1):49–52. <http://doi.org/10.1097/00001432-200402000-00010>
7. Morin-Papunen L., Rantala A. S., Unkila-Kallio L., Tiitinen A., Hippeläinen M., Perheentupa A., et al. Metformin Improves Pregnancy and Live-Birth Rates in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May 1;97(5):1492–1500. <http://doi.org/10.1210/jc.2011-3061>
8. Makarov E. V., Nesterov A. S., Davidyan B. J., Bogdasarov A.Yu. Changes in morphological structure of cervical cancer in chronic urogenital infections. *Ulyanovsk Medical Biological Journal*. 2011;2:62–67 (In Russian).
9. Prilepskaya V. N., Rudakova E. B., Kononov A. V. Ectopia and erosion of the cervix uteri. Moscow: Medpress-information, 2002. 176 p. (In Russian).
10. Guskova N. K., Frantsiyants E. M., Guskova E. A., Vere-skunova M. I., Shatova U. S., Moiseenko T. I. Experimental model as evidence of impaired ovarian function of hormone for chlamydia. *University News North-Caucasian Region. Natural sciences series*. 2017;4–2(196–2):20–25 (In Russian).
11. Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Guskova N. K., Komarova E. F. Effect of ascending chlamydial infection at level of sex hormones in the blood of women with inflammatory and proliferative processes genitals. *Fundamental research*. 2013; (7–2):419–422 (In Russian).
12. Litvin O. E. Morphological features of cervical lesions in women with chlamydial infection. *Venereologist*. 2007;2:11–17 (In Russian).

#### Информация об авторах:

Гуськова Наиля Катифовна\* – к.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407–6285

Вереникина Екатерина Владимировна – к.м.н., заведующая отделением онкогинекологии, врач-онколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6610–7824

Мягкова Татьяна Юрьевна – к.м.н., научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Меньшенина Анна Петровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6845–4794

Гуськова Екатерина Александровна – к.м.н., врач акушер-гинеколог клинико-диагностического центра «ДА ВИНЧИ», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6776–4011

Черникова Наталья Викторовна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 5672–7139

Селютинина Олеся Николаевна – биолог клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>, SPIN: 4347–0302

#### Information about authors:

Nailya K. Guskova\* – Cand. Sci. (Biol.), head of clinical diagnostic laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407–6285

Ekaterina V. Verenikina – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Gynecologic Oncology, Oncologist, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 6610–7824

Tatyana Yu. Myagkova – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Reproductive System Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Anna P. Menshenina – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Reproductive System Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 6845–4794

Ekaterina A. Guskova – Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Clinical and Diagnostic Center "DA VINCI", Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 6776–4011

Natalya V. Chernikova – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Reproductive System Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 5672–7139

Olesya N. Selyutina – Specialist, Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>, SPIN: 4347–0302

## ПРОБЛЕМА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В ОНКОЛОГИИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Т.П. Протасова\*, А.С. Гончарова, Г.В. Жукова, Е.А. Лукбанова, С.Ю. Ткачев, М.В. Миндарь

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

### РЕЗЮМЕ

Настоящий обзор отражает современные представления о патогенезе хронической боли у пациентов со злокачественными опухолями и основных методах обезболивания у этого контингента больных. Внимание акцентировано на факторах, учитываемых при персонафицированном подходе к изучению патофизиологии и лечению хронического болевого синдрома: генетических, гендерных, возрастных, а также «раннего анамнеза» наряду с текущим иммунологическим и эндокринным статусом пациентов, а также факторах приближающих к пониманию патогенетических аспектов хронической боли и облегчающих клиницистам поиск оптимального терапевтического подхода. Указаны ограничения основного метода борьбы с хронической болью — фармакотерапии, обоснованы необходимость и целесообразность использования вспомогательных, оптимизирующих, а также альтернативных лекарственному обезболиванию подходах. К ним относятся, в том числе, учет циркадных закономерностей боли и неспецифические воздействия — физические факторы, психологические методы, рефлексотерапия. Проанализированы опыт применения и возможности немедикаментозных методов в комплексной патогенетической терапии хронической боли, а также превентивных мер, снижающих риск развития хронического болевого синдрома. С позиций теории функциональных систем рассмотрена патологическая дезорганизующая, стрессогенная роль хронической боли. Примерами из научных публикаций проиллюстрировано патогенетическое значение хронического болевого синдрома в процессах канцерогенеза и раковой прогрессии. Подчеркивается необходимость эффективной защиты пациентов от боли, вплоть до использования инвазивных методов, с целью обеспечения приемлемого качества жизни онкологических больных на любой стадии злокачественного процесса.

### Ключевые слова:

хроническая боль, онкологические больные, патофизиология боли, стресс, обезболивание, качество жизни

### Для корреспонденции:

Протасова Татьяна Пантелеевна — к.б.н., научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63.

E-mail: [protasovatp@yandex.ru](mailto:protasovatp@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>

SPIN: 4542–3588

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Протасова Т.П., Гончарова А.С., Жукова Г.В., Лукбанова Е.А., Ткачев С.Ю., Миндарь М.В. Проблема хронической боли в онкологии и возможные пути ее преодоления. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(1):32-42. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-3>

Статья поступила 18.12.2019, принята к печати 01.02.2020, опубликована 10.03.2020

## PROBLEM OF CHRONIC PAIN IN ONCOLOGY AND APPROACHES TO ITS RELIEF

Tatyana P. Protasova\*, Anna S. Goncharova, Galina V. Zhukova, Ekaterina A. Lukbanova, Sergei Yu. Tkachev, Mariya V. Mindar

National Medical Research Centre for Oncology,  
63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### ABSTRACT

This article reviews modern ideas about the pathogenesis of chronic pain in cancer patients and describes main approaches to its relief. Special attention is focused on factors important for the development of a patient-specific approach to the pathophysiology and management of chronic pain syndrome. These factors include genetics, gender, age, early anamnesis, patients' immunological and endocrine status, as well as those shedding light on the pathogenetic aspects of chronic pain thus facilitating the choice of an optimal therapeutic approach. The review identifies limitations of pharmacotherapy as the major method of chronic pain management and justifies the need for alternative approaches. The latter include monitoring of the circadian rhythms of pain and various nonspecific effects, such as physical factors, psychological methods or reflex therapy. The experience and possibilities of non-pharmacological methods in the complex pathogenetic therapy of chronic pain are analysed, along with preventive measures permitting the development of chronic pain to be avoided. The pathological disorganizing and stressful role of chronic pain is considered with regard to the theory of functional systems. The pathogenetic significance of chronic pain in carcinogenesis and cancer progression is illustrated by examples from scientific literature. The authors emphasize the necessity of effective pain prevention, including invasive methods, in order to ensure an acceptable quality of life for cancer patients at any stage of the malignant process.

### Keywords:

chronic pain, cancer patients, pain pathophysiology, stress, anesthesia, quality of life

### For correspondence:

Tatyana P. Protasova – Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Test Laboratory Centre, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: [protasovatp@yandex.ru](mailto:protasovatp@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>

SPIN: 4542–3588

**Information about funding:** no funding of this work has been held.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Protasova T.P., Goncharova A.S., Zhukova G.V., Lukbanova E.A., Tkachev S.Yu., Mindar M.V., Problem of chronic pain in oncology and approaches to its relief. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(1):32-42. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-3>

Submitted 18.12.2019, Accepted for publication 01.02.2020, Published 10.03.2020

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на углубление понимания патогенетических механизмов боли и разработку новых, все более эффективных обезболивающих препаратов, распространенность болевых синдромов среди контингента онкологических больных в течение последних десятилетий не становится меньше [1]. Боль является одним из наиболее часто встречаемых и значимых симптомов злокачественного процесса: она отмечается у пациентов не только с метастатическим раком, но и с гораздо меньшей его распространенностью [2, 3]. На ранних стадиях заболевания боль причиняет страдания 30–40% больных, при генерализации от боли различной интенсивности страдают уже до 90% пациентов [4, 5]. Особо частым развитием болевого синдрома сопровождаются злокачественные опухоли костей (около 85%), ротоглотки (80%), мочеполовой системы (70–75%). Злокачественные новообразования головы и шеи зачастую поражают тройничный нерв (более 50% случаев), вызывая интенсивные и нестерпимые тригеминальные невралгии, занимающие ведущие места по этим характеристикам среди болевых синдромов и нередко приводящие к суицидам [6]. Причиной болей зачастую становятся также осложнения от противоопухолевого лечения: полинейропатии, возникшие вследствие применения цитостатиков, лучевое повреждение нервов [7], остеопороз, развивающийся вследствие химио-, гормонотерапии и хирургической кастрации [8], фантомные боли после ампутаций [7, 9, 10] и т. д. Примечательно, что наиболее часто встречаются работы, посвященные проблемам возникновения хронической боли, ее профилактики и лечения у пациентов после мастэктомий и торакотомий [11–15].

Для обезболивания онкологических больных создан большой фармакологический арсенал: анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, опиоиды, антиконвульсанты, антидепрессанты [16, 17]. Тем не менее практически каждый четвертый больной умирает без оказания действенного обезболивания. Около четверти века назад появился термин «прорывная боль» — т. е. боль, возникающая эпизодически, несмотря на относительно стабильную и адекватно контролируруемую фармпрепаратами фоновую боль [1, 18]. По-видимому, фармакологическая платформа исчерпала свой антиноцицептивный

потенциал в этой области. Проблема усугубляется наличием фармакорезистентных пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО), возникновением осложнений от приема препаратов, привыкания, которое проявляется снижением их эффективности при длительном применении, а также ограничениями применения у пожилых больных [1, 15].

**Цель исследования:** обзор современных представлений о патофизиологии онкогенной боли, сведений о патогенетическом значении хронического болевого синдрома в процессах канцерогенеза и раковой прогрессии, а также существующих методов оптимизации терапевтических стратегий управления болью, позволяющих минимизировать страдания пациентов со злокачественными опухолями разной степени распространенности.

### Патофизиология «раковой» боли

Хроническая боль приобрела статус самостоятельного заболевания — хронического болевого синдрома (ХБС), патогенез которого у онкологических больных весьма сложен, а патофизиологическая классификация боли — довольно условна. Принято выделять ноцицептивный (подразделяемый на соматическую и висцеральную боль), нейропатический и психогенный виды «онкологической» боли [1, 16].

Ноцицептивная боль возникает в ответ на воздействие аллогенов, раздражающих ноцицепторы и изменяющих их биоэлектрический потенциал. К ним относятся факторы воспаления и повреждения тканей, а также специфические опухолевые факторы, усиливающие поток болевой импульсации. Принципиально отличается от ноцицептивной нейропатическая боль: она возникает вследствие повреждений разных уровней нервной системы — от периферического до коркового. У онкологических больных она, как правило, гетерогенна: чаще всего ее вызывает компрессия нерва опухолью (около 79%), реже возникают централизованная (в 16%) и симпатически усиленная боль — в 5% случаев соответственно. Эти виды боли плохо поддаются фармакологическому контролю, изнуряют пациентов и могут приводить к депрессиям и даже к суицидам. В результате таких интенсивных эмоционально значимых переживаний, в том числе, стресса, страха, истерии и т. п., может появляться психогенная боль. Под влиянием негативных эмоциональных проявлений могут возникать измене-

ния в симпато-адреналовой системе и нарушения выработки гипофизарных гормонов, приводящие к дисбалансу висцеральных систем [16]. В целом, боль у онкологических пациентов ведет к дезадаптации, нарушениям восприятия болевых и неболевых импульсов, а также функций ЦНС [6]. И наконец, для развития ХБС необходим ряд условий, приводящих к нарушению интегративных процессов в сфере системной регуляции болевой чувствительности, включая дисбаланс во взаимодействии ноцицептивных и антиноцицептивных систем [19, 20].

Однако боль следует рассматривать не только как результат аберрантной нейрональной активности, но и как следствие неблагоприятного анамнеза, который влияет на эндокринную, иммунную и нервную системы человека, программируя формирование болевого синдрома [21]. Существуют убедительные доказательства того, что постоянная активация иммунных процессов приводит к постоянной боли [22]. Обсуждается возможное влияние на выраженность боли у онкологических больных генетического полиморфизма интерлейкинов, являющихся вместе с их рецепторами основными мишенями ноцицепции [11]. Обоснована роль генетической предрасположенности к риску развития ХБС, открыт ген, кодирующий часть одного из кальциевых каналов — мишеней некоторых анальгетиков и антиконвульсантов, используемых для купирования «раковых» болей [7, 16, 19].

### **Влияние боли на канцерогенез и прогрессию злокачественного процесса**

Хроническая боль (ХБ), являясь болезнью не только периферической, но и центральной нервной системы, вызывает в ней функциональные и структурные изменения [6]. Известно, что повреждение различных уровней нервной системы ведет к нарушению гомеостатического равновесия, а возникающие в результате этого дезинтегративные изменения физиологических процессов определяют состояние механизмов резистентности организма, в том числе и противоопухолевой [23]. В результате изучения нейромедиаторной системы головного мозга мышей с меланомой B16/F10, перевитой на фоне ХБ, выявлено снижение содержания большинства биогенных аминов. На этом фоне было отмечено более агрессивное течение злокачественного процесса: активация роста меланомы, ее раннее метастазирование и гибель животных-опухоленосителей. Высказывается

предположение, что ХБ ограничивает реализацию стресс-лимитирующих мозговых механизмов [24, 25]. Также показано, что ХБ вызывает повышение уровня факторов семейства VEGF в коже животных. В качестве механизма, определяющего влияние ХБ на прогрессирование злокачественного новообразования, авторы рассматривают активацию гемангио- и лимфангиогенеза [26].

Болевые синдромы у больных ЗНО не выполняют защитной роли, они лишены биологической целесообразности и ведут к дезадаптации [6]. Длительная болевая импульсация, являясь сигналом, чрезвычайным по силе, приводит к формированию симптомокомплекса реакции стресса. В отличие от Г. Селье, который рассматривал стресс как преимущественную активацию оси гипофиз — кора надпочечников, отечественные исследователи, воспитанные на теории нервизма, сразу же обратили внимание на то, что при стрессе в первую очередь нарушаются функции ЦНС [27].

В конце прошлого столетия появились работы, освещающие влияние стрессорных факторов на противоопухолевую иммунологическую резистентность, взаимосвязь нарушений иммунологического статуса при опухолевом процессе с функциональной активностью нервной системы. Возникающие при стрессе сдвиги в функционировании мозговых структур, в свою очередь, могут стимулировать или тормозить развитие опухолевого процесса [23]. Активация иммунной системы в большинстве случаев приводит к уничтожению патологически измененной клетки, но, если этого не происходит, она может стать источником появления клона опухолевых клеток, посылающих искаженную афферентную импульсацию с периферии в ЦНС. Предположительно это приводит к интенсивному раздражению надгипоталамических образований, в том числе и соответствующего участка коры, что приводит к их возбуждению. При формировании опухолевого зачатка, когда на злокачественных клетках замыкается патологическая рефлекторная дуга, наступает блокировка надгипоталамических образований и их регулирующее влияние на гипоталамус ослабляется или прекращается совсем. Активности гипоталамуса становится недостаточно для восстановления нормального функционирования поднадзорных ему структур, и процесс приобретает замкнутый характер. Сформировавшаяся патологическая система может сохраняться неопре-

деленно долгое время, затрудняя возникновение новых и подавляя деятельность существующих физиологических систем. В этом эффекте проявляется дезадаптивное и дезорганизирующее значение любой патологической системы, нарушающей динамический гомеостаз организма и функции его интегративных систем. Аналогичным образом ХБС является сформировавшейся патологической системой, дезорганизирующей деятельность ЦНС, вызывающей психические расстройства, глубокие нарушения функций нервной, эндокринной и иммунной систем [20].

### **Оптимизация методов обезболивания**

Для раковых болевых синдромов характерна смешанная патофизиология, что существенно затрудняет эффективное управление болью [28]. Одним из подходов к преодолению этой трудности является использование тактики дифференцированной терапии боли – разработки программы болеутоления применительно к конкретному пациенту [7, 29]. Иными словами, путь к минимизации страданий больных ЗНО – это персонализированный подход как к оценке выраженности боли, так и к реализации программы обезболивания [1]. Следует учитывать индивидуальные особенности восприятия боли, а также индивидуально-психологические характеристики онкологических больных [4, 22]. Рассматривается возможность лечения острой и хронической боли в соответствии с генетическим профилем пациента [1, 11, 19]. Важно соблюдение стратегии гибкого дозирования препаратов в зависимости от интенсивности боли, а также соблюдение основного правила обезболивания в паллиативной медицине: «введения не по требованию, а по часам» [29]. Учет циркадных закономерностей терапевтических эффектов местных анестетиков и опиоидных анальгетиков позволяет оптимизировать эффект от препарата и минимизировать его возможную токсичность [30]. Зарубежные авторы показали гендерные закономерности в циркадных ощущениях боли у больных злокачественными опухолями и предложили учитывать пол и возраст пациентов в процессе планирования и осуществления лечебных мероприятий [31].

Достижение эффективного управления болью возможно при помощи различных оптимизирующих лечебный процесс превентивных и вспомогательных подходов [32]. Так, своевременное и адекватное лечение острой боли в раннем по-

слеоперационном периоде может предупреждать развитие хронической боли [33]. К числу простых, безопасных и эффективных методов анальгезии относятся периоперационные системные инфузии лидокаина и магния, применение которых минимизирует послеоперационную боль и позволяет снижать потребление опиоидов. Показано, что использование внутривенных инфузий лидокаина интраоперационно способствует сокращению сроков выздоровления и ослаблению интенсивности хронической боли у пациенток, перенесших мастэктомию [12]. В свою очередь, предоперационное применение габапентина также позволило уменьшить выраженность острой и хронической послеоперационной боли, а также общего расхода морфина после операций по поводу рака молочной железы (РМЖ) [34].

С целью снижения уровня вынужденной полипрагмазии целесообразно применение препаратов, оказывающих помимо обезболивающего эффекта поливалентное действие на организм больного. Так, гидразина сульфат имеет достаточную лекарственную совместимость с другими препаратами и воздействует на различные звенья патологических процессов, способствуя уменьшению дозировок применяемых анальгетиков, адьювантных и симптоматических средств, а также снижая темпы роста дозировок опиоидов [4]. Схожим действием на организм обладает медицинский ксенон. У больных с одиночными церебральными метастазами при сопровождении ксеноновыми ингаляциями процедур облучения мозга были отмечены значимые снижение степени побочных реакций, уменьшение проявления болевых симптомов, в том числе критерия «головная боль». У женщин, больных раком шейки матки и РМЖ, перенесших расширенную пангистерэктомию, на фоне ксенотерапии наблюдали снижение интенсивности болевых ощущений, нормализацию сна, улучшение общего состояния и настроения. У всех больных, получавших ксенон по индивидуальному адаптационному алгоритму, отмечалось снижение встречаемости стрессорных реакций и заметное улучшение качества жизни по сравнению с пациентами контрольной группы. Эти изменения коррелировали с электрофизиологическими показателями оптимизации функционирования гипоталамуса и коры больших полушарий мозга, подтверждая известное нейропротекторное, нейротрофическое и детоксикационное действия ксенона [35].

В практике современной онкологии существуют испытанные и внедряются новые методы немедикаментозного лечения хронической боли: магнитотерапия [36, 37], чрескожная и транскраниальная электроаналгезия [38, 39], рефлексотерапия [9, 40].

В качестве факторов функциональной реабилитации, антистрессорной и антиноцицептивной защиты больных ЗНО широко используют магнитные поля [39, 41, 42]. Основным принципом купирования болевого синдрома является подавление импульсной активности ноцицепторов и гиперактивности нейронов, образующих генераторы патологического возбуждения на сегментарном и супрасегментарном уровнях [43]. На местном уровне обезболивающее действие магнитных полей связано со снижением чувствительности периферических болевых рецепторов и проводимости афферентов боли в результате влияния физического фактора на ионные клеточные каналы, синаптическую передачу и потенциалы действия нейронов. Основа обезболивающего действия магнитотерапии заключается также в ослаблении или прекращении нервной импульсации из очага боли за счет снижения гипоксии и улучшения микроциркуляции. Противоболевой эффект магнитных полей связывают и с их противоотечным действием: дегидратация нервных окончаний приводит к снижению болевой чувствительности. На сегментарном уровне обезболивающее влияние магнитных полей реализуется через «воротный контроль» боли. Общая и транскраниальная магнитотерапия стимулируют антиноцицептивную систему преимущественно за счет выброса эндорфинов в кровяное русло и ликвор, а также серотонина, содержание которого растет в тканях спинного мозга под влиянием магнитных полей [39].

Возможности медицинской техники и развитие электроаналгезии способствовали развитию результативного направления безлекарственного лечения болей с помощью стимуляции слабым электрическим током [29, 44, 45]. В свою очередь, сочетание воздействий сверхнизкочастотных полей на головной мозг (центральная локализация) с динамической электростимуляцией кожных покровов, включая проекции боли, позволило осуществлять и адаптивно-регуляторное, и обезболивающее влияние у больных РМЖ и колоректальным раком. При этом электрофизиологические показатели функционального состояния гипоталамуса переходили в зону оптимальных значений

[35, 46]. Таким образом, вышеупомянутые неспецифические воздействия, предъявляемые организму онкологических больных по персонализированному активационному алгоритму, способствуют оптимизации гипоталамической регуляции гомеостаза [47]. Нормализация работы и взаимодействия коры и подкорковых структур под влиянием магнитных и импульсных электрических воздействий, а также ксенонотерапии позволяют снижать повреждающее действие специального противоопухолевого лечения и, как следствие, выраженность и частоту возникновения боли [35, 41].

Еще одним из немедикаментозных методов воздействия, применяемых в комплексной патогенетической терапии хронической боли, является рефлексотерапия иглоукалыванием [40]. Доказана безопасность и эффективность акупунктурной аналгезии, в том числе и при онкологической боли [38, 48]. В систематическом обзоре [49] показана целесообразность применения рефлексотерапии для лечения невропатической боли, являющейся довольно распространенной среди контингента онкологических больных [6, 7, 10, 16].

Из нефармакологических методов следует отметить психотерапию, которая является безопасным и эффективным инструментом, позволяющим облегчать боль у пациентов со ЗНО, способствующим мобилизации резервов организма для борьбы с болевыми страданиями [30, 50]. Успешно используют психотерапевтическую практику предотвращения развития фантомных болей или их лечения после мастэктомий, ларингэктомий, ампутаций конечностей: авторы отмечают достоверное снижение боли по шкалам VAS (Visual analog scale) и Вонга — Бейкера, а также улучшение сна, настроения, повышение физической активности у всех больных [9].

И только когда все возможности антиноцицептивной терапии исчерпаны, врачи вынуждены применять инвазивные методы: регионарные блокады, химическую денервацию, ризотомию, трактомию, эпидуральную стимуляцию сенсомоторной коры и т. д. [6, 15, 16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ и систематизация сведений, полученных из использованных литературных источников, позволил сделать ряд заключений. Хроническая боль — проблема междисциплинарная, для

понимания и решения которой необходим мульти-системный подход. В число главных причин недостаточной эффективности лекарственной терапии онкогенной боли входят наличие фармакорезистентности, развитие толерантности к препаратам, а также смешанная патофизиология болевых синдромов у пациентов со злокачественными новообразованиями. Основными путями обеспечения адекватного уровня обезболивания у таких больных могут быть: полимодальное управление болью, дифференцированная терапия, гибкое дозирование препаратов в зависимости от интен-

сивности боли, учет циркадных закономерностей терапевтических эффектов препаратов. Необходим персонифицированный подход, учитывающий генетические, возрастные, гендерные характеристики, иммунологический, эндокринный, адаптивный и психологический статус, ранний анамнез и индивидуальный опыт боли, а также прогноз длительности жизни пациентов. Предлагается сочетание фармакологических средств обезболивания с нефармакологическими, а также использование неспецифических патогенетических подходов в решении этой актуальной проблемы.

#### Участие авторов:

Протасова Т.П. – концепция исследования, написание текста.  
Гончарова А.С. – научное редактирование.  
Жукова Г.В. – научное редактирование.  
Лукбанова Е.А. – подготовка статьи.  
Ткачев С.Ю. – техническое редактирование.  
Миндарь М.В. – оформление библиографии.

#### Authors contribution:

Tatyana P. Protasova – research concept, writing text.  
Anna S. Goncharova – scientific editing.  
Galina V. Zhukova. – scientific editing.  
Ekaterina A. Lukbanova – preparation of the article.  
Sergei Yu. Tkachev – technical editing.  
Mariya V. Mindar – design of the bibliography.

#### Список литературы

1. Van den Beuken-van Everdingen M. H. J., van Kuijk S. M. J., Janssen D. J. A., Joosten E. A. J. Treatment of Pain in Cancer: Towards Personalised Medicine. *Cancers* (Basel). 2018 Dec 10;10 (12). <http://doi.org/10.3390/cancers10120502>
2. Sochor M., Sláma O. Management of chronic and acute pain in patients with cancer diseases. *Klin Onkol.* 2015;28 (2):94–98. <http://doi.org/10.14735/amko201594>
3. Dénonmé F., Kroemer M., Montcuquet P., Nallet G., Thiery-Vuillemin A., Bazan F., et al. Prevalence and management of pain in patients with metastatic cancer in Franche-Comté. *Bull Cancer.* 2016 Oct;103 (10):849–860. <http://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.08.007>
4. Палехов А. В., Данильян В. М., Введенская Е. С. Способы повышения эффективности противоболевой терапии в паллиативной онкологии. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2016;2:50–56.
5. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях. Методические рекомендации. ФГБУ «ФНИМЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России. М., 2015.
6. Кудряшова Л. Н., Хабибуллина З. А. Лечение хронического болевого синдрома при поражениях тройничного нерва опухолями головы и шеи. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2015; (2):49–54.
7. Абузарова Г. Р., Алексеева Г. С., Кузнецов С. В., Сарманова Р. Р. Прегабалин как оптимальный препарат выбора в терапии нейропатической боли у онкологических больных. *Онкология Журнал им. П. А. Герцена.* 2014;2 (3):97–99.

8. Третьякова Н. Ю., Котляров Е. В. Явления остеопороза и болевого синдрома у больных раком молочной железы фертильного возраста. *Российский онкологический журнал.* 2016;21 (3):122–125.
9. Ткаченко Г. А., Степанова А. М., Мерзлякова А. М. Психологическая коррекция фантомной боли у онкологических больных. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2017; (3):38–42.
10. Рязанкина А. А., Карелов А. Е., Розенгард С. А., Глуценко В. А., Рогачев М. В. Выбор схемы терапии фантомной боли после хирургического лечения. *Вопросы онкологии.* 2018;64 (1):126–130.
11. Боброва О. П., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Зырянов С. К., Сычев Д. А. Генетический полиморфизм цитокинов как предиктор фенотипической реализации хронического болевого синдрома в онкологии. *Сибирский Онкологический Журнал.* 2017;16 (5):87–94.
12. Kim M. H., Lee K. Y., Park S., Kim S. I., Park H. S., Yoo Y. C. Effects of systemic lidocaine versus magnesium administration on postoperative functional recovery and chronic pain in patients undergoing breast cancer surgery: A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical trial. *PLoS ONE.* 2017;12 (3): e0173026. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0173026>
13. Fuzier R., Puel F., Izard P., Sommet A., Pierre S. Prospective cohort study assessing chronic pain in patients following minor surgery for breast cancer. *J Anesth.* 2017 Apr 1;31 (2):246–254. <http://doi.org/10.1007/s00540-016-2288-9>
14. Leysen L., Adriaenssens N., Nijs J., Pas R., Bilterys T., Vermeir S., et al. Chronic Pain in Breast Cancer Survivors:

Nociceptive, Neuropathic, or Central Sensitization Pain? *Pain Pract.* 2019;19 (2):183–195. <http://doi.org/10.1111/pr.12732>

15. Пчелинцев М. В. Лечение хронической боли у онкологических больных. Паллиативная медицина и реабилитация. 2018; (1):37–49.

16. Онкология: национальное руководство. Под ред. Чиссова В. И., Давыдова М. И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

17. Кукушкин М. Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли. *Русский медицинский журнал.* 2007;15 (10):827–833.

18. Абузарова Г. Р., Лапина С. Е., Сарманаева Р. Р. «Прорывная Боль» новый термин, не новая проблема. *Российский журнал боли.* 2017;3–4 (54):8–16.

19. Балашова Т. В., Андреева Н. А., Мнацаканян Л. А., Котельникова А. Г., Долгунов А. М. Современные представления о патогенезе боли. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2012;3 (49):13–16.

20. Крыжановский Г. Н. Важное событие в отечественной медицине. *Боль.* 2003;1 (1):4.

21. Zouikr I., Karshikoff B. Lifetime Modulation of the Pain System via Neuroimmune and Neuroendocrine Interactions. *Front Immunol.* 2017;8:276. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00276>

22. Reyes-Gibby C. C., Shete S., Yennurajalingam S., Frazier M., Bruera E., Kurzrock R., et al. Genetic and nongenetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma of the pancreas: assessing the influence of cytokine genes. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Dec;38 (6):894–902. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.04.019>

23. Балицкий К. П., Шмалько Ю. П. Стресс и метастазирование злокачественных опухолей Киев: Наукова думка, 1987.

24. Кит О. И., Франциянц Е. М., Котиева И. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А. и др. Некоторые механизмы повышения злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей. *Российский журнал боли.* 2017;2 (53):14–20.

25. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А. и др. Нейромедиаторные системы головного мозга самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической боли. *Патогенез.* 2017;15 (4):49–55. <http://doi.org/10.25557/GM.2018.4.9749>

26. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А. и др. Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли. *Российский журнал боли.* 2017;3–4 (54):17–25.

27. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Кузьменко Т. С., Шихлярова А. И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. Екатеринбург: «Филантроп»; 2002.

28. Ponce S., Yuste A., Esquivias A., Leal A., Villoria J. A cross-sectional, comparative, syndromic description of on-

cological mixed pain in Medical Oncology units in Spain. *Support Care Cancer.* 2019 Aug;27 (8):2921–2931. <http://doi.org/10.1007/s00520-018-4575-5>

29. Зайдинер Б. М. Противоболевая фармакотерапия онкологических больных. Ростов-на-Дону; 1991.

30. Астахов В. А., Гладько С. А., Курина Е. А., Рагимова Л. А., Панюков А. И., Попова Ю. О. Циркадные закономерности боли у онкологических пациентов в хосписе. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2015; (1):32–36.

31. Buffum D., Koetters T., Cho M., Macera L., Paul SM., West C., et al. The effects of pain, gender, and age on sleep/wake and circadian rhythm parameters in oncology patients at the initiation of radiation therapy. *J Pain.* 2011 Mar;12 (3):390–400. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.09.008>

32. Mello B. S., Massutti T. M., Longaray V. K., Trevisan D. F., Lucena A. de F. Applicability of the Nursing Outcomes Classification (NOC) to the evaluation of cancer patients with acute or chronic pain in palliative care. *Appl Nurs Res.* 2016 Feb;29:12–18. <http://doi.org/10.1016/j.apnr.2015.04.001>

33. Rai A. S., Khan J. S., Dhaliwal J., Busse J. W., Choi S., Devereaux P. J., et al. Preoperative pregabalin or gabapentin for acute and chronic postoperative pain among patients undergoing breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017 Oct;70 (10):1317–1328. <http://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.05.054>

34. Jiang Y., Li J., Lin H., Huang Q., Wang T., Zhang S., et al. The efficacy of gabapentin in reducing pain intensity and morphine consumption after breast cancer surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97 (38): e11581. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000011581>

35. Попова Н. Н., Зинькович М. С., Шихлярова А. И., Жукова Г. В., Розенко Л. Я., Протасова Т. П. и др. Влияние ксенона на выраженность болевого синдрома и адаптационный статус нейроонкологических и онкогинекологических больных. VII Международный симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии». *Медицинский академический журнал.* 2019; Спецвыпуск:228–230. <http://doi.org/10.17816/MAJ191S1228-230>

36. Шихлярова А. И., Марьяновская Г. Я., Барсукова Л. П., Шейко Е. А., Коробейникова Е. П., Протасова Т. П. и др. Некоторые итоги и перспективы экспериментальных и клинических исследований противоопухолевого влияния факторов электромагнитной природы. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Спецвыпуск;* 2011. С. 111–114.

37. Магнитные поля в экспериментальной и клинической онкологии. Под ред. Плетнев А. С., Улащик В. С. Минск: Белорусская наука, 2016.

38. Болевой синдром. Под ред. Михайловича В. А., Игнатова Ю. Д. Л.: Медицина, 1990.

39. Зотов П. Б. Клинические аспекты оценки интенсивности хронической боли в паллиативной онкологии. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 2016; (1):32–37.

40. Медведева Л. А., Загоруйко О. И., Шевцова Г. Е. Рефлексотерапия хронической боли: клиническая практика с позиции доказательной медицины. *Российский журнал боли*. 2017;2 (53):74–81.
41. Shikhlyarova A. I., Maryanovskaya G. Y., Barsukova L. P., Zakharyuta F. M., Zhukova G. V., Korobeinikova E. P., et al. Methodological fundamentals of experimental magnetotherapy of tumors. *Cardiometry*. 2015; (7):42–46. <http://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.4246>
42. Салатов Р. Н. Магнитотерапия в лечении воспалительных процессов и злокачественных новообразований: автореф дисс. ... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2001.
43. Актуальные вопросы физиотерапии: избранные лекции. Под ред. Пономаренко Г. Н. СПб., 2010.
44. Дильдин А. С. Чрескожная электростимуляция при онкогенных болях. *Тюменский медицинский журнал*. 2007;3–4:76–77.
45. Черныш И. М., Королева М. В., Краснова Л. Б., Дубова М. Н., Мейзеров Е. Е. Влияние ДЭНС на гомеостаз при лечении болевых синдромов. *Рефлексотерапия*. 2007; (1):20–25.
46. Анапалян В. Х., Барсукова Л. П., Марьяновская Г. Я., Шихлярова А. И., Орловская Л. А. Применение поли-

- модальных факторов в практике лечения больных колоректальным раком. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008;19 (5):186.
47. Kit O. I., Shikhlyarova A. I., Zhukova G. V., Maryanovskaya G. Y., Barsukova L. P., Korobeinikova E. P., et al. Activation therapy: theoretical and applied aspects. *Cardiometry*. 2015; (7):22–29.
48. Ernst E., Lee M. S., Choi T-Y. Acupuncture: does it alleviate pain and are there serious risks? A review of reviews. *Pain*. 2011 Apr;152 (4):755–764. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.004>
49. Dimitrova A., Murchison C., Oken B. Acupuncture for the Treatment of Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2017 Jan 23;23 (3):164–179. <http://doi.org/10.1089/acm.2016.0155>
50. Castelnovo G., Giusti E. M., Manzoni G. M., Saviola D., Gatti A., Gabrielli S., et al. Psychological Treatments and Psychotherapies in the Neurorehabilitation of Pain: Evidences and Recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Front Psychol*. 2016;7:115. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00115>

## Referens

1. Van den Beuken-van Everdingen M. H. J., van Kuijk S. M. J., Janssen D. J. A., Joosten E. A. J. Treatment of Pain in Cancer: Towards Personalised Medicine. *Cancers (Basel)*. 2018 Dec 10;10(12). <http://doi.org/10.3390/cancers10120502>
2. Sochor M., Sláma O. Management of chronic and acute pain in patients with cancer diseases. *Klin Onkol*. 2015;28(2):94–98. <http://doi.org/10.14735/amko201594>
3. Dénommé F., Kroemer M., Montcuquet P., Nallet G., Thierry-Vuillemin A., Bazan F., et al. Prevalence and management of pain in patients with metastatic cancer in Franche-Comté. *Bull Cancer*. 2016 Oct;103(10):849–860. <http://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.08.007>
4. Palekhov A. V., Danil'yan V. M., Vvedenskaya E. S. Ways to improve the effectiveness of pain therapy in palliative oncology. *Palliative Care and Rehabilitation* 2016;2:50–56 (In Russian).
5. Pharmacotherapy of chronic pain syndrome in adult patients with the provision of palliative care in inpatient and outpatient settings. Guidelines. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2015 (In Russian).
6. Kudryashova L.N., Khabibullina Z. A. Treatment of the chronic pain syndrome at damages of the trigeminal nerve tumours of the head and neck. *Palliative Care and Rehabilitation*. 2015;(2):49–54 (In Russian).
7. Abuzarova G. R., Alekseeva G. S., Kuznetsov S. V., Sarmanaeva RR. Pregabalin is the optimal drug of choice for neuropathic pain in cancer patients. *P. A. Herzen Journal of Oncology*. 2014;2(3):97–99 (In Russian).
8. Tret'yakova N.Yu., Kotlyarov E. V. The relationship of osteoporosis with severity of pain during the treatment of breast cancer patients of childbearing age. *Russian Journal of Oncology*. 2016;21(3):122–125 (In Russian).
9. Tkachenko G. A., Stepanova A.M., Merzlyakova A. M. Psychological correction of phantom pain in cancer patients. *Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin*. 2017;(3):38–42 (In Russian).
10. Ryazankina A. A., Karelov A. E., Rozengard S. A., Glushchenko V. A., Rogachev M. V. Therapeutic alternatives for phantom limb pain following surgery. *Problems in oncology*. 2018;64(1):126–130 (In Russian).
11. Bobrova O. P., Shnaider N. A., Petrova M. M., Zyryanov S. K., Sychev D. A. Cytokine gene polymorphisms as predictors of chronic pain syndrome in oncology. *Siberian journal of oncology*. 2017;16(5):87–94 (In Russian).
12. Kim M.H, Lee K. Y., Park S., Kim S. I., Park H. S., Yoo Y. C. Effects of systemic lidocaine versus magnesium administration on postoperative functional recovery and chronic pain in patients undergoing breast cancer surgery: A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical trial. *PLoS ONE*. 2017;12(3): e0173026. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0173026>
13. Fuzier R., Puel F., Izard P., Sommet A., Pierre S. Prospective cohort study assessing chronic pain in patients following minor surgery for breast cancer. *J Anesth*. 2017 Apr 1;31(2):246–254. <http://doi.org/10.1007/s00540-016-2288-9>
14. Leysen L., Adriaenssens N., Nijs J., Pas R., Bilterys T., Vermeir S., et al. Chronic Pain in Breast Cancer Survivors: Noci-

- ceptive, Neuropathic, or Central Sensitization Pain? *Pain Pract.* 2019; 19(2):183–195. <http://doi.org/10.1111/papr.12732>
15. Pchelintsev M. V. Treatment of chronic pain in cancer patients. *Palliative medicine and rehabilitation.* 2018;(1):37–49 (In Russian).
16. *Oncology: national leadership.* Ed by Chissova V.I., Davydova M. I. Moscow: «GEOTAR-Media» Publ., 2008 (In Russian).
17. Kukushkin M. L. Etiopathogenetic principles of treatment of chronic pain. *Russian Medical Journal.* 2007;15(10):827–833 (In Russian).
18. Abuzarova G. R., Lapina S. E., Sarmanaeva R. R. Break-through pain a new term not a new problem. *Russian Journal of Pain.* 2017;3–4(54):8–16 (In Russian).
19. Balashova T. V., Andreeva N. A., Mnatsakanyan L. A., Kotelnikova A. G., Dolgunov A. M. Present-day ideas on pathogenesis of pain. *Pacific Medical Journal.* 2012;3(49):13–16 (In Russian).
20. Kryzhanovskii G. N. An important event in domestic medicine. *Pain.* 2003;1(1):4 (In Russian).
21. Zouikr I., Karshikoff B. Lifetime Modulation of the Pain System via Neuroimmune and Neuroendocrine Interactions. *Front Immunol.* 2017;8:276. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00276>
22. Reyes-Gibby C. C., Shete S., Yennurajalingam S., Frazier M., Bruera E., Kurzrock R., et al. Genetic and nongenetic covariates of pain severity in patients with adenocarcinoma of the pancreas: assessing the influence of cytokine genes. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Dec;38(6):894–902. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.04.019>
23. Balitsky K. P., Shmalko Yu. P. Stress and metastasis of malignant tumors Kiev: Naukova Dumka. 1987 (In Russian).
24. Kit O. I., Frantsiyants E. M., Kotieva I. M., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Bandovkina V. A., et al. Some mechanisms of increasing malignancy of b16/f10 melanoma in female mice with chronic pain. *Russian Journal of Pain.* 2017;2(53):14–20 (In Russian).
25. Kit O. I., Kotieva I. M., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Bandovkina V. A., et al. Neurotransmitter systems of female mouse brain during growth of malignant melanoma modeled on the background of chronic pain. *Pathogenesis.* 2017;15(4):49–55 (In Russian). <http://doi.org/10.25557/GM.2018.4.9749>
26. Kit O. I., Kotieva I. M., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Trepitaki L. K., Bandovkina V. A., et al. Angiogenesis growth factors in the intact and pathologically changed skin of female mice with malignant melanoma, which develops on the background of chronic pain. *Russian Journal of Pain.* 2017;3–4(54):17–25 (In Russian).
27. Garkavi L. Kh., Kvakina E. B., Kuz'menko T. S., Shikhlyarova A. I. Antistress reactions and activation therapy. Activation reaction as a way to health through self-organization processes. Ekaterinburg: "Philanthropist"; 2002 (In Russian).
28. Ponce S., Yuste A., Esquivias A., Leal A., Villoria J. A cross-sectional, comparative, syndromic description of oncological mixed pain in Medical Oncology units in Spain. *Support Care Cancer.* 2019 Aug;27(8):2921–2931. <http://doi.org/10.1007/s00520-018-4575-5>
29. Zaydiner B. M. Analgesic pharmacotherapy of cancer patients. Rostov-on-Don; 1991 (In Russian).
30. Astakhov V. A., Glad'ko S. A., Kurina E. A., Ragimova L. A., Panyukov A. I., Popova Yu. O. Circadian patterns of pain in cancer patients in hospice. *Palliative Care and Rehabilitation.* 2015;(1):32–36 (In Russian).
31. Buffum D., Koetters T., Cho M., Macera L., Paul S. M., West C., et al. The effects of pain, gender, and age on sleep/wake and circadian rhythm parameters in oncology patients at the initiation of radiation therapy. *J Pain.* 2011 Mar;12(3):390–400. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.09.008>
32. Mello B. S., Massutti T. M., Longaray V. K., Trevisan D. F., Lucena A de F. Applicability of the Nursing Outcomes Classification (NOC) to the evaluation of cancer patients with acute or chronic pain in palliative care. *Appl Nurs Res.* 2016 Feb;29:12–18. <http://doi.org/10.1016/j.apnr.2015.04.001>
33. Rai A. S., Khan J. S., Dhaliwal J., Busse J. W., Choi S., Devereaux P. J., et al. Preoperative pregabalin or gabapentin for acute and chronic postoperative pain among patients undergoing breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017 Oct;70(10):1317–1328. <http://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.05.054>
34. Jiang Y., Li J., Lin H., Huang Q., Wang T., Zhang S., et al. The efficacy of gabapentin in reducing pain intensity and morphine consumption after breast cancer surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97(38): e11581. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000011581>
35. Popova N. N., Zinkovich M. S., Shikhlyarova A. I., Zhukova G. V., Rozenko L. Ya., Protasova T. P., et al. Effect of xenon on pain severity and adaptational status of neuro-oncological and oncogynecological patients. VII International symposium «Interaction of the nervous and immune systems in health and disease». *Medical Academic Journal.* 2019; Supplement:228–230 (In Russian). <http://doi.org/10.17816/MAJ191S1228-230>
36. Shikhlyarova A. I., Marianovskaya G. Ya., Barsukova L. P., Sheiko E. A., Korobeynikova E. P., Protasova T. P., et al. Some results and prospects of experimental and clinical studies of antitumor influence of electromagnetic factors. *News of higher educational institutions. North Caucasus region. Special issue;* 2011. P. 111–114 (In Russian).
37. *Magnetic fields in experimental and clinical oncology.* Ed by Pletnev A. S., Ulashchik V. S. Minsk: Belarusian Science, 2016 (In Russian).
38. *Pain syndrome.* Ed by Mikhailovich V. A., Ignatov Yu. D. Leningrad: Medicine, 1990 (In Russian).
39. Zotov P. B. Assessment of the intensity of chronic pain syndrome in palliative oncology. *Palliative Care and Rehabilitation.* 2016;(1):32–37 (In Russian).
40. Medvedeva L. A., Zagorul'ko O. I., Shevtsova G. E. Reflexology in chronic pain patients in terms of science-based medicine. *Russian Journal of Pain.* 2017;2(53):74–81 (In Russian).

41. Shikhlyarova A. I., Maryanovskaya G. Y., Barsukova L. P., Zakharyuta F. M., Zhukova G. V., Korobeinikova E. P., et al. Methodological fundamentals of experimental magnetotherapy of tumors. *Cardiometry*. 2015;(7):42–46. <http://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.4246>
42. Salatov R. N. Magnetotherapy in the treatment of inflammatory processes and malignant neoplasms: abstract of the thesis. doctor of medical sciences. Rostov-on-Don, 2001 (In Russian).
43. Actual issues of physiotherapy: selected lectures. Ed. Ponomarenko G. N. St. Petersburg, 2010 (In Russian).
44. Dildin A. S. Percutaneous electrical stimulation for oncogenic pain. *Tyumen Medical Journal*. 2007;3–4:76–77 (In Russian).
45. Chernysh I. M., Koroleva M. V., Krasnova L. B., Dubova M. N., Meizerov E. E. Influence of Dynamic Electroneurostimulation on Homeostasis when Treating Pain Syndromes. *Reflexology*. 2007;(1):20–25 (In Russian).
46. Anapalyan V.Kh., Barsukova L. P., Mar'yanovskaya G.Ya., Shikhlyarova A. I., Orlovskaya L. A. The use of polymodal factors in the practice of treating patients with colorectal cancer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008;19(5):186 (In Russian).
47. Kit O. I., Shikhlyarova A. I., Zhukova G. V., Maryanovskaya G. Y., Barsukova L. P., Korobeinikova E. P., et al. Activation therapy: theoretical and applied aspects. *Cardiometry*. 2015;(7):22–29.
48. Ernst E., Lee M. S., Choi T-Y. Acupuncture: does it alleviate pain and are there serious risks? A review of reviews. *Pain*. 2011 Apr;152(4):755–764. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.004>
49. Dimitrova A., Murchison C., Oken B. Acupuncture for the Treatment of Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2017 Jan 23;23(3):164–179. <http://doi.org/10.1089/acm.2016.0155>
50. Castelnovo G., Giusti E. M., Manzoni G. M., Saviola D., Gatti A., Gabrielli S., et al. Psychological Treatments and Psychotherapies in the Neurorehabilitation of Pain: Evidences and Recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Front Psychol*. 2016;7:115. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00115>

#### Информация об авторах:

Протасова Татьяна Пантелеевна\* – к.б.н., научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>, SPIN: 4542-3588

Гончарова Анна Сергеевна – к.б.н., заведующий испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

Лукбанова Екатерина Алексеевна – научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>

Ткачев Сергей Юрьевич – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7250>

Миндарь Мария Вадимовна – младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>

#### Information about authors:

Tatyana P. Protasova\* – Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Test Laboratory Centre, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>, SPIN: 4542-3588

Anna S. Goncharova – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Test Laboratory Centre, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>

Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Test Laboratory Centre, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>

Ekaterina A. Lukbanova – Researcher, Test Laboratory Centre, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3036-6199>

Sergei Yu. Tkachev – Junior Researcher, Test Laboratory Centre, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7250>

Mariya V. Mindar – Junior Researcher, Test Laboratory Centre, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-9210>



## АДОПТИВНАЯ КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ: ДОСТИЖЕНИЯ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ

Т.В. Шамова\*, А.О. Ситковская, Л.Н. Ващенко, Э.Э. Кечеджиева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

### РЕЗЮМЕ

Иммунная система играет важную роль в развитии и лечении многих типов рака. На основе этого факта было разработано множество иммунотерапевтических подходов, одним из которых является адоптивная клеточная терапия (АКТ). В представленной статье освещается суть основных методов адоптивной клеточной терапии рака, возможность их применения на данном этапе и перспективы развития. В начале статьи излагается актуальность проблемы развития иммунотерапии онкозаболеваний и ее современное состояние. Основная часть включает в себя изложение механизмов адоптивного переноса Т-клеток (немодифицированных и модифицированных генетически), создания дендритно-клеточных вакцин и цитокин-индуцированных киллеров (ЦИК), а также обзор современных исследований по внедрению перечисленных методов в клинику. Результатом данного обзора является вывод, что АКТ является одним из перспективных и интенсивно изучаемых в настоящее время методов иммунотерапии рака, а также требует оптимизации для более эффективного применения в лечении онкозаболеваний.

### Ключевые слова:

онкология, иммунотерапия рака, адоптивная клеточная терапия, опухоль-инфильтрующие лимфоциты, дендритно-клеточные вакцины, цитокин-индуцированные киллеры

### Для корреспонденции:

Шамова Татьяна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63.

E-mail: [tanyshamova@mail.ru](mailto:tanyshamova@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>

SPIN: 5426-1873

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Шамова Т.В., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(1):43-59. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-4>

Статья поступила 17.12.2019, принята к печати 01.02.2020, опубликована 10.03.2020

## ADOPTIVE CELL THERAPY: CURRENT ADVANCES

Tatyana V. Shamova\*, Anastasiya O. Sitkovskaya, Larisa N. Vashchenko, Emma E. Kechedzhieva

National Medical Research Centre for Oncology,  
63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### ABSTRACT

The immune system plays an important role in the development and treatment of many cancer types. This fact determined the emergence of numerous immunotherapeutic approaches, including that of adoptive cell therapy (ACT). In this article, we set out to describe the basic methods of adoptive cell cancer therapy, their application and development prospects. The first part of the article deals with the significance of immunotherapeutic methods for cancer treatment and describes the current state of the problem. The main part of the article provides information on the mechanisms of adoptive T cell (unmodified and genetically modified) transfer, the creation of dendritic cell vaccines and cytokine-induced killers (CIK). In addition, a review of recent achievements in the introduction of the aforementioned methods into the clinical practice is carried out. The conclusion is made that adoptive cell therapy can be considered as one of the most promising methods of cancer immunotherapy, which should be optimized for more effective use in the treatment of cancer.

### Keywords:

oncology, cancer immunotherapy, adoptive cell therapy, tumour-infiltrating lymphocytes, dendritic cells vaccines, cytokine-induced killers

### For correspondence:

Tatyana V. Shamova – Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation.

E-mail: [tanyshamova@mail.ru](mailto:tanyshamova@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>

SPIN: 5426-1873

**Information about funding:** no funding of this work has been held.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Shamova T.V., Sitkovskaya A.O., Vashchenko L.N., Kechedzhieva E.E. Adoptive cell therapy: Current advances. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(1):43-59. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-4>

Submitted 17.12.2019, Accepted for publication 01.02.2020, Published 10.03.2020

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние несколько десятилетий роль иммунной системы в развитии и лечении рака являлась основным предметом исследований [1]. Использование таргетной терапии и блокировки иммунных чекпоинтов позволило значительно увеличить выживаемость, в том числе больных с такими диагнозами, как немелкоклеточный рак легких и меланома. Однако у большой доли пациентов данные заболевания продолжают прогрессировать, несмотря на применяемую терапию [2, 3].

Адоптивная клеточная терапия представляет собой перенос больным лимфоцитов (преимущественно Т-клеток, но также дендритных клеток, натуральных киллеров и других клеток), изолированных либо из опухолевого материала, либо из периферической крови пациентов. Преимуществом адоптивного клеточного переноса является то, что существует возможность экспансии лимфоцитов и оказания на них определенного влияния, исключая иммуносупрессивную функцию опухолевой среды [4]. Данный вид терапии может стать дополнительным методом лечения пациентов, для которых перечисленные ранее методы являются неэффективными. В настоящее время АКТ подразделяется на три типа, каждый из которых характеризуется собственным механизмом действия: 1 – АКТ с использованием опухолеинфильтрующих лимфоцитов (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL), 2 – с использованием Т-лимфоцитов, модифицированных геном рецептора Т-клеток (T cell receptor (TCR) gene therapy) и 3 – с использованием Т-лимфоцитов, модифицированных геном химерного антигенного рецептора (chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells) [5]. Использование для клеточной терапии других типов иммунных клеток, например натуральных киллеров (natural killers, NK, НК) и дендритных клеток (dendritic cells, DC, ДК), также является предметом современных исследований [6].

### Адоптивный перенос Т-клеток

Т-клетки, обладающие способностью к высокоavidному распознаванию опухолевых антигенов, могут быть культивированы *in vitro* для увеличения их количества, генетически модифицированы и/или активированы *ex vivo* с целью приобретения ими противоопухолевых свойств. В дополнение, перед введением аутологических

Т-клеток можно провести деплецию супрессорных клеток (таких как регуляторные Т-лимфоциты и супрессорные клетки миелоидного происхождения) и стимуляцию экспансии инфузировавшихся лимфоцитов *in vivo* (путем «гомеостатической экспансии», «homeostatic expansion»). Деплеция представляет собой истощение пула эндогенных лимфоцитов, которые могут конкурировать за те же факторы роста, что и инфузировавшиеся лимфоциты (особенно IL-7 и IL-15). Лимфоциты вводятся в качестве «живого лекарства», которое может индуцировать долговременную противоопухолевую активность иммунной системы [7].

### Опухоль-инфильтрующие лимфоциты

Адоптивный клеточный перенос (adoptive cell transfer) с использованием TILs является одним из видов АКТ. Данный вид терапии основывается на *ex vivo* экспансии TILs, полученных из опухолевого материала больного, и их реинфузии. Первоначально этот метод был разработан для больных с метастатической меланомой [8].

TILs являются гетерогенной клеточной популяцией, которая находится в опухолевом очаге и преимущественно состоит из Т-лимфоцитов. Фракция TILs, экспрессирующая Т-клеточный рецептор, направлена против уникальных или общих с другими клетками ассоциированных с опухолью антигенов и проявляет цитотоксический эффект против клеток с признаками злокачественности. Данные TILs могут быть изолированы из удаленного опухолевого материала, подвергнуты сепарации и экспансии *ex vivo*.

Первые исследования, опубликованные в 1988 году, заключались во введении TILs больным метастатической меланомой [9]. Однако клетки оказались неспособны персистировать *in vivo*, несмотря на сопутствующее применение IL-2. Данный подход был значительно улучшен с применением деплеции аутологических лимфоцитов, включающим химиотерапию (обычно с использованием циклофосфида или флударабина) с или без тотального облучения организма (total-body irradiation, TBI). Согласно последним протоколам, общий процент ответа и процент полного ответа на терапию составили 50 и 20% соответственно [8, 10]. При применении адоптивной TIL-терапии к лечению больных с другими солидными опухолями, включая рак тела матки и шейки матки, легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

у некоторых пациентов также наблюдался хороший клинический ответ [11–15].

В работе Hee Jin Lee с соавторами в 2017 году был проведен эксперимент по экспансии TILs из образцов рака молочной железы, в котором было показано, что культивированные лимфоциты, обладающие фенотипом центральных клеток памяти, могут быть использованы как источник адоптивной иммунотерапии. В результате исследования было установлено, что TILs могут быть получены из всех подтипов рака молочной железы. Культивированные согласно протоколу быстрой экспансии (rapid expansion protocol, REP) TILs содержат большое количество Т-клеток памяти. Большая часть полученных таким образом образцов TILs имела активность по отношению к аутологичным опухолевым клеткам *in vitro*, а также к PDX-модели (patient derived xenograft, полученный от пациента ксенотрансплантат) *in vivo*. Результаты данной работы отражают возможность применения экспансированных *in vitro* TILs в адоптивной иммунотерапии рака молочной железы [16].

Несмотря на то что данная стратегия позволяет осуществить экспансию и персистенцию большого количества поликлональных противоопухолевых Т-клеток, существует несколько ограничений для данного подхода. Первое ограничение связано со сложностью выполнения. Для изоляции и экспансии лимфоцитов требуется резекция опухоли. Пациент должен подходить по определенным критериям для процедуры истощения лимфоцитов и терапии, основанной на IL-2. Лаборатории, занимающиеся наращиванием TILs, должны быть специализированы и оснащены хорошо обученным персоналом [17].

### **Генетически модифицированные Т-клетки (TCRs, CARs)**

Основным ограничением для более широкого применения TIL-терапии является сложность идентификации антиген-специфичных Т-клеток в различных типах рака. Более того, TIL-терапия предполагает необходимость хирургической резекции опухоли для каждого пациента и требует возможности постоянной генерации и экспансии Т-клеток, сохраняющих при этом противоопухолевую функцию. Для преодоления этих препятствий были разработаны подходы на основе генетической модификации нормальных Т-клеток периферической крови.

Данные модификации позволяют специфично перенаправлять Т-клетки на опухолевые антигены и уничтожать опухоль при связывании антигена [7].

Существует два распространенных подхода к перенаправлению специфичности Т-клеток: генетическая модификация с использованием TCR, направленного против ассоциированных с опухолью антигенов, и внедрение CAR. Различные типы антигенов теоретически могут быть использованы для перенаправления аутологичных Т-клеток против клеток опухоли: тканеспецифичные дифференцировочные антигены, раково-тестикулярные антигены (которые обнаруживаются во многих опухолях, но не в нормальных зрелых тканях, за исключением яичек), мутационные антигены (BRAF-V600) и антигены вирусов (такие как EBV при болезни Ходжкина и HPV при раке шейки матки). Генетически модифицированные Т-клетки (TCRs или CARs) подвергаются трансфекции с использованием вирусных векторов (ретро- или лентивирусы) или транспозонных систем. После этапа трансфекции генетически модифицированные Т-клетки вводятся пациенту, который проходил подготовку в виде истощения пула собственных лимфоцитов, схожую с той, что используется при TIL-терапии [7].

### **TCR Т-лимфоциты**

TCR Т-лимфоциты – это клетки, модифицированные геном Т-клеточного рецептора, у которого переменные  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи обладают специфичностью против опухолевого антигена. Такие Т-клетки распознают процессированные пептидные антигены, экспрессированные в составе MHC (major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости) [7].

В первом отчете о регрессии опухоли после введения аутологичных TCR Т-лимфоцитов было описано лечение метастатической меланомы с помощью TCRs, обладающих специфичностью к MART1 [18]. С того момента были проведены некоторые исследования по действию TCRs против других антигенов, включая gp100 меланомы [19], раковый эмбриональный антиген (carcinoembryonic antigen, CEA) колоректального рака [20], NY-ESO-1 [21] и MAGE-A3 [22] меланомы и синовиальной карциномы. В ходе данных исследований наблюдался клинический ответ.

Преимуществом TCR Т-лимфоцитов является то, что они получены из Т-клеток перифериче-

ской крови (в отличие от TILs) и могут распознавать внутриклеточные антигены (в отличие от CARs). Однако большое количество испытаний с TCR Т-клетками сопровождалось целевой и нецелевой токсичностью. TCRs, распознающие опухоль-ассоциированные антигены в здоровых тканях, индуцировали целевую токсичность. Антигены меланоцитарной дифференцировки (melanocyte differentiation antigens, MDA), такие как MART1 и gp100, экспрессируются нормальными меланоцитами, представленными в коже, сетчатке и внутреннем ухе. TCR-терапия против MART1 и gp100 привела к кожной сыпи, увеиту и потере слуха у пациентов [23]. Аналогично, больные колоректальной аденокарциномой, которых лечили CEA-специфичными TCRs, испытывали тяжелый колит из-за экспрессии CEA в нормальных эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта [23]. Использование Т-клеток с TCRs, специфичными к MAGE-A3 (раково-тестикулярный антиген, cancer testis antigen, CTA), также привело к целевой токсичности. Пациенты испытывали неврологическую токсичность из-за экспрессии MAGE-A3 в центральной нервной системе. В дополнение к этому двое пациентов (первый с меланомой и второй с множественной миеломой) испытывали нецелевую токсичность в ходе лечения MAGE-A3-специфичными TCRs. У обоих пациентов наблюдалась фатальная кардиальная токсичность из-за распознавания титина (кардиальный пептидный антиген) MAGE-A3 Т-клеточным рецептором [24]. При использовании NY-ESO-1 TCRs из-за недостатка NY-ESO-1 в нормальных тканях целевая токсичность отсутствовала [21].

### **CAR Т-клетки**

Использование TCR Т-клеток для адоптивного переноса ограничивается тем, что данный вид терапии может быть предложен только МНС-совместимым пациентам. В дополнение к этому опухоли часто теряют экспрессию антигена путем подавления МНС. Чтобы преодолеть данные ограничения, была разработана CAR-технология. CAR Т-клетки сконструированы путем слияния одноцепочечного вариабельного фрагмента, полученного из антитела (antibody-derived single-chain variable fragment, scFv), с внутриклеточными сигнальными доменами. Распознавание поверхностных антигенов модифицированными таким образом Т-клетками не ограничено МНС, они не зависят от про-

цессинга и презентации антигена. CARs первого поколения состояли из scFv, связанного с внутриклеточным сигнальным доменом CD3 $\xi$ . Для улучшения персистенции и пролиферации введенных Т-клеток CARs второго и третьего поколения были разработаны таким образом, чтобы объединять внутриклеточные домены одной или многочисленных костимуляторных молекул, например CD28, OX40 и 4-1 BB в эндодомен [7].

На ранних стадиях клинических испытаний наиболее многообещающие результаты были получены для В-клеточных лимфом с использованием CARs, специфичных к CD19 [25]. Из семи исследованных больных с химиорезистентной диффузной В-крупноклеточной лимфомой данная терапия вызвала у четырех пациентов полный ответ, у двоих – частичный ответ и у одного – стабилизировала болезнь. Из двадцати трех больных хроническим лимфоцитарным лейкозом, подвергшихся CAR-терапии, у пяти (22%) наблюдался полный ответ, у четырех (17%) – частичный ответ. Общий процент ответа составил 39% [26]. Наиболее значительные результаты были получены для острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Тридцати пациентам с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ (25 детей и 5 взрослых) вводили CD19 CAR Т-клеток, в результате чего процент ремиссии составил 90% [27]. Также наблюдалась способность CAR Т-клеток к эрадикации нейролейкоза спинного мозга. У 67% пациентов через 6 месяцев ремиссия сохранялась. Наблюдалась пролонгированная (в течение нескольких лет) персистенция CD19 CARs. Для солидных опухолей лечение с использованием CD19 CARs до сих пор не дало положительного результата: либо по причине недостаточной эффективности, либо из-за предельной токсичности. Тем не менее были получены многообещающие результаты в использовании GD2 CARs для лечения нейроblastомы. Трое из одиннадцати пациентов с активной нейроblastомой продемонстрировали полный ответ [28, 29]. Также были разработаны CARs, способные распознавать множество других целей, включая HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) в клетках колоректального рака [30], рецептор фолиевой кислоты альфа (folate receptor- $\alpha$ ) в клетках рака яичников [31] и карбоновую ангидразу IX (carbonic anhydrase IX, CAIX) в клетках почечно-клеточной карциномы [32]. Однако не было показано значительного противоопухолевого эф-

фекта. В настоящее время разрабатываются CARs для множества различных антигенов.

CAR-технология обладает рядом преимуществ. Так же как TCRs, CARs получают из Т-клеток периферической крови. Однако, в отличие от TCRs, которые ограничены одним типом молекулы МНС, CARs могут быть использованы для лечения всех пациентов, вне зависимости от HLA (human leukocyte antigen, человеческий лейкоцитарный антиген). Также CARs могут действовать на опухоли, которые подавляют молекулы HLA класса I или не осуществляют процессинг и презентацию белков [7].

Несмотря на многообещающую эффективность, широкое использование CAR-терапии ограничивается рядом проблем. Первая относится к целевой/нецелевой токсичности. Как и для TCR Т-клеток, для CAR Т-клеток наблюдалась целевая токсичность. Например, CAIX CARs были протестированы у пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР). CAIX обладает высоким уровнем экспрессии в клетках ПКР, но также представлен и в нормальных тканях, включая печень (билиарный эпителий), тонкий кишечник и слизистую оболочку желудка. У данных пациентов наблюдалась токсичность в отношении печени, и регрессии опухоли не происходило [32]. Также были разработаны CARs против HER2, который гиперэкспрессирован на наиболее распространенных опухолях, включая подтипы рака молочной железы, толстого кишечника, яичников, желудка, почек и меланомы. HER2 также экспрессируется и в нормальных тканях, включая сердце, легкие, ЖКТ и почки. HER2 CAR Т-клетки были протестированы в лечении метастатического рака толстого кишечника [30]. У пациента, получавшего данный вид терапии, быстро развилась дыхательная недостаточность, нестабильность гемодинамики и синдром высвобождения цитокинов (СВЦ, cytokine release syndrome, CRS). Смерть больного спустя 5 дней после адоптивного переноса клеток, по-видимому, была вызвана распознаванием антигена с низкой степенью экспрессии на эпителиальных клетках легких. HER2 CAR Т-клетки были обнаружены в легких в ходе посмертной экспертизы. Другой пример целевого/нецелевого эффекта представляет собой аплазию В-клеток, причиной которой является нацеливание CD19 CAR Т-клетками нормальных В-клеток, которые экспрессируют CD19 [7]. Данные примеры отражают

сложности, связанные с экспрессией целевых антигенов в нормальных тканях. Другая CAR-опосредованная токсичность представлена СВЦ – это частое и опасное для жизни осложнение CAR-терапии, проявления которого включают лихорадку, повышение концентрации цитокинов (IL-6, IFN- $\gamma$ ), гипотензию, гипоксию и неврологические симптомы. Данный синдром может быть эффективно устранен применением глюкокортикоидов и/или антител к IL-6 (тоцилизумаб). Другой проблемой, связанной с CAR-терапией, является опухолевое избегание путем потери экспрессии целевых антигенов. В самом деле, избирательное давление, осуществляемое Т-клетками, провоцирует появление CD19-негативных популяций, которые способствуют избеганию опухоли иммунного воздействия. Данное явление наблюдалось у нескольких пациентов с ОЛЛ [7].

Несмотря на свою перспективность, использование модифицированных Т-клеток сталкивается с некоторыми ограничениями, включая токсичность, возможность применения и частичную эффективность. Существуют несколько подходов, разработанных для устранения этих проблем. Относительно безопасности терапии токсичность модифицированных Т-клеток может быть ограничена тщательным выбором целевых антигенов во избежание возникновения целевой токсичности вместо противоопухолевого эффекта. Идеальной целью являются опухоль-специфичные антигены. В случае использования антигенов, общих с нормальными клетками, следует подбирать такие, которые не представлены в тканях жизненно важных органов. Идентификация подходящих опухолевых антигенов – это, возможно, одна из самых больших проблем, с которой сталкиваются исследователи в области АКТ. Токсичность можно ограничить также путем разрушения Т-клеток «по требованию» с помощью внедрения в них генов, продукты экспрессии которых приводят к самоуничтожению клетки. Данная стратегия может быть осуществлена с использованием тимидинкиназы вируса простого герпеса (Herpes simplex virus thymidine kinase, HSV-TK) и индукционной каспазы-9 [33]. Что касается применимости модифицированных Т-клеток, на данный момент разрабатываются стратегии, направленные на генерацию универсальных Т-клеток, которые могли бы быть получены от одного донора и введены разным пациентам. Наконец, эффектив-

ность АКТ может быть повышена путем генерации и/или отбора Т-клеток с усиленной пролиферативной и противоопухолевой активностью [34].

### **Дендритно-клеточные вакцины**

Дендритные клетки (dendritic cells, DCs, ДК) представляют собой уникальное подмножество высокоэффективных антиген-презентирующих клеток (АПК, antigen-presenting cells, APC). Изучение дендритных клеток достигло важного этапа в связи с недавним утверждением Provenge – первой основанной на ДК вакцины для лечения рака простаты. Несмотря на то что это предвещает новую эру в иммунотерапии опухолей, стоит подчеркнуть необходимость оптимизации основанной на ДК терапии. ДК обладают уникальной особенностью представлять пептидные фрагменты на собственных МНС I и II путем кросс-презентации. После созревания ДК мигрируют в дренирующие лимфоузлы, где они взаимодействуют с наивными Т-клетками для запуска их дифференцировки в направлении фенотипов Th1, Th2, или Th17 (Т-хелперы, Т helpers). Несколько факторов определяют направление поляризации Т-клеток и тем самым регулируют их ответ. IL-12 играет центральную роль в иммунной системе не только за счет увеличения цитотоксической активности Т-клеток, естественных киллеров (NK) и регуляции выработки IFN- $\gamma$ , но также за счет стимулирования развития Th1-клеток. Эти открытия привели к возможности манипулировать иммунным ответом и направлять его по определенным путям [35].

Основной целью противоопухолевых вакцин, использующих ДК, является стимуляция противоопухолевой антиген-специфичной цитотоксичности Т-лимфоцитов, которые могут распознавать и элиминировать раковые клетки путем антиген-специфического воздействия [36]. Согласно результатам мета-анализа, основанного на ДК иммунотерапии, такой иммунный ответ может быть вызван у 77% пациентов с раком предстательной железы и у 61% с почечно-клеточным раком [37]. Так как большая часть данных пациентов имеет метастазы, такой результат подтверждает, что активная иммунизация дендритными клетками может вызывать адоптивный противоопухолевый иммунитет у многих больных, в том числе с прогрессирующей болезнью, которые, как считается, в меньшей степени способны к иммунному ответу [38].

Новые данные клинических испытаний показывают, что ДК, помимо индуцирования опухоль-спе-

цифичных цитотоксических Т-лимфоцитов, могут также стимулировать функцию натуральных киллеров. Положительные ответы НК в ответ на дендритно-клеточную вакцину (например, индукция фенотипической и/или функциональной активации) были отмечены примерно у 50% пациентов. Данное открытие особенно актуально с учетом растущего количества доказательств, подтверждающих ключевую роль натуральных киллеров в генерации защитного противоопухолевого иммунитета. НК могут прямо или косвенно (поддерживая генерацию цитотоксических Т-лимфоцитов) способствовать отторжению опухоли. На модели мышиной меланомы было показано, что ДК опосредуют эрадикацию опухоли через цитотоксические Т-лимфоциты и НК [39]. Примечательно, что этот эффект был аннулирован после истощения естественных киллеров, что подчеркивает возможную ключевую роль НК в развитии эффективного противоопухолевого иммунитета после введения дендритно-клеточной вакцины.

Безопасность иммунотерапии на основе иммунных клеток была документирована во многих клинических исследованиях фазы I. Местные реакции в местах инъекций (например, боль, сыпь и зуд) являются общими, и они, как правило, незначительны. Также могут возникнуть системные побочные эффекты, включающие гипертермию, недомогание и другие гриппоподобные симптомы; однако, системная токсичность 3–4 степени проявляется крайне редко и только в случае применения дендритно-клеточной вакцинации в качестве иммунотерапии [37]. Особая проблема иммунотерапии – это возможность индукции аутоиммунитета. Тем не менее стратегии вакцинации против рака редко связаны с тяжелой иммунной токсичностью, что резко контрастирует с другими иммунотерапевтическими методами, такими как моноклональные антитела и цитокины [40].

Ожидается, что в соответствии с низкой токсичностью иммунотерапия на основе дендритных клеток сохранит качество жизни больных раком. В одном исследовании, в котором оценивалось 55 пациентов с почечно-клеточным раком, получавших дендритные клетки, не было выявлено отрицательного влияния иммунотерапии на основе ДК на качество жизни, что позволяет данному подходу выгодно отличаться от других существующих методов лечения почечно-клеточного рака, которые могут вызывать существенную токсичность и серьезно ухудшать качество жизни [41].

Клинические испытания переносимости и эффективности аутологичной ДК-вакцины I–II фазы у больных с меланомой кожи были проведены в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н. Н. Блохина (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина). Всего было две группы больных: 17 человек с прогрессирующей метастатической меланомой после стандартного противоопухолевого лечения и 63 человека с меланомой кожи III–IVa стадий после радикального хирургического вмешательства. В результате были получены данные, свидетельствующие о том, что вакциноterapia аутологичными ДК малоэффективна у больных с метастатической меланомой, устойчивой к стандартной лекарственной терапии. Тем не менее отмечалось достоверное увеличение безрецидивной выживаемости больных, получавших вакцину, по сравнению с группой наблюдения (медиана времени до прогрессирования в группе с применением вакцины составила 10 месяцев по сравнению с 4,8 месяцами в группе наблюдения). Также наблюдалась тенденция к увеличению общей выживаемости в группе с применением вакцины [47].

Вышеизложенные данные показывают, что иммунотерапия на основе дендритных клеток может вызывать адаптивный и врожденный противоопухолевый иммунитет как минимум у половины всех пациентов. Эти результаты в сочетании с низкой частотой возникновения нежелательных явлений, связанных с иммунитетом, ставят под сомнение представление о том, что индукция иммунитета против рака с помощью иммунотерапии должна осуществляться за счет аутоиммунитета, как это было показано для других видов иммунотерапии, таких как ипилимумаб [42].

### Цитокин-индуцированные киллеры

Цитокин-индуцированные киллеры генерируются путем экспансии лимфоцитов периферической крови (peripheral blood lymphocytes, PBLs) *in vitro* с использованием анти-CD3 антител и IL-2. Кратковременное культивирование человеческих PBLs с IL-2 предоставляет возможность для пролиферации и развития эффекторных натуральных киллеров и неспецифических Т-клеток с лимфокин-активированной киллерной активностью (lymphokine-activated killer activity, LAK) [43, 44]. LAK-активность способствует лизису опухолевых мишеней *in vitro* вне зависимости от МНС, а также

оказывает противоопухолевый эффект *in vivo*. Тем не менее использование клеток LAK в противоопухолевой иммунотерапии клинически не достигло большого успеха и ограничивается как невысоким уровнем экспансии LAK *in vitro*, так и низкой цитолитической активностью *in vivo* [45, 46]. Клиническая экстраполяция мышинной иммунотерапевтической модели на человека предполагает, что для адекватного противоопухолевого ответа может потребоваться от  $2 \times 10^{11}$  LAK-клеток. Получить такое большое количество клеток LAK для иммунотерапии у людей не представляется возможным. Кроме того, терапия на основе LAK ограничивается высокой токсичностью из-за необходимости инфузии IL-2 *in vivo*. Решение этой проблемы состояло в том, чтобы индуцировать более сильную цитотоксическую активность в экспансированных Т-клетках. Для этой цели в культуру мононуклеаров периферической крови (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) были добавлены агонистические моноклональные антитела (mAb) против CD3 и IL-2. При таких условиях культивирования может быть достигнуто более чем 1000-кратное увеличение количества клеток за 21 день *in vitro*. Кроме того, культивируемые клетки обладают мощной цитолитической активностью и способны к лизису опухолевых клеток. Литическая активность данных клеток может быть дополнительно увеличена путем добавления других цитокинов, таких как IFN- $\gamma$  и IL-1 $\beta$  [48]. Исходные условия культивирования, определяющие активность CIK, модифицировали путем добавления IFN- $\gamma$  за 24 ч до добавления mAb против CD3 и IL-2. Термин CIK-клетка использовался для того, чтобы отличать их от обычных клеток LAK, активированных IL-2. Помимо значительного увеличения цитотоксичности для каждой клетки и более высокого пролиферативного ответа культура клеток CIK характеризовалась более чем 70-кратным увеличением общей цитолитической активности по сравнению со стандартной стимулированной IL-2 культурой LAK-клеток [49].

Среди экспансированных CIK клетки с наибольшей цитотоксичностью в отношении опухолевых клеточных линий экспрессируют как Т-клеточный маркер CD3, так и NK-клеточный маркер CD56. CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> клетки редко встречаются в некультивированных PBL [50], что согласуется с фенотипом покоящихся наивных и Т-клеток памяти. При культивировании PBL в условиях для экспансии CIK

в течение 21 дня более 90% размноженных клеток представлены CD3<sup>+</sup> [51]. Они состоят из 70% CD8<sup>+</sup> и 30% CD4<sup>+</sup> клеток. Процент CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> клеток также значительно увеличивается и достигает плато после приблизительно 21 дня культивирования для более чем 20–30% клеток CIK, что согласуется с процессом образования эффекторных Т-клеток в этих культурах. Большинство клеток CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> коэкспрессируют CD2, TCRαβ и CD8, но отрицательны по CD4-маркеру Т-хелперов, и CD16-маркеру NK-клеток. Цитотоксичность, опосредованная клетками CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, не зависит от МНС, так же как и опосредованная NK [52]. Эти клетки отличаются от NK, поскольку они не обуславливают антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Клетки CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, размноженные в вышеупомянутых условиях культивирования, происходят из CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-Т-клеток, а не из клеток NK CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>. После культивирования CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Т-клетки (но не CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Т-клетки) интенсивно экспрессируют CD56. Это согласуется с тем фактом, что эффекторные CD8 Т-клетки обладают высоким уровнем цитотоксической активности. Таким образом, условия культивирования CIK позволили получить гетерогенную популяцию эффекторных CD8 Т-клеток с различной специфичностью TCR, обладающих не ограниченной МНС цитолитической активностью против опухолевых клеток [53].

CIK обладают мощной цитотоксической активностью в отношении ряда линий опухолевых клеток или только что выделенных образцов опухолей, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелолейкоз и В-клеточную лимфому. Помимо гематопоэтических раковых клеток, CIK оказывают сильное противоопухолевое действие *in vivo* на солидные опухоли человека, включая рак печени, рак желудка, рак легких, глиому и другие. CIK не демонстрируют вовсе или демонстрируют небольшую цитолитическую активность против нормальных клеток костного мозга и селезенки *in vitro* при значительной специфичности к опухолевым клеткам [54].

Для тестирования не ограниченного МНС противоопухолевого эффекта, вызываемого адоптивным переносом клеток CIK человека, использовали мышиную модель с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (severe combined immunodeficiency, SCID). Инфузия CIK

значительно увеличивает выживаемость мышей SCID, которым вводили клетки лимфомы человека, по сравнению с контрольными животными, которым вводили только опухолевые клетки, или животными, получавшими LAK. Таким образом, CIK, по-видимому, обладают более состоятельной противоопухолевой активностью *in vivo* у мышей SCID по сравнению с LAK. На модели SCID было показано, что CIK обладают противоопухолевым эффектом *in vivo* против ряда гемопоэтических и солидных опухолей [55].

CIK были оценены в качестве адоптивной клеточной иммунотерапии онкологических больных в ряде клинических испытаний. Мононуклеарные клетки периферической крови выделяли методом афереза. Затем Т-клетки активировали, экспансировали и дифференцировали с помощью анти-CD3 в присутствии цитокинов, включая IFN-γ, IL-1α и IL-2, в течение 14–21 дня для генерации CIK, которые впоследствии вводили пациентам. В первом клиническом исследовании фазы I клетки CIK, трансдуцированные геном IL-2, были введены пациентам с метастатическим раком почек, колоректальным раком и лимфомой. Трансфецированные клетки CIK обнаруживались в течение 2 недель после введения путем анализа экспрессии трансгена IL-2. У шести пациентов наблюдалась прогрессия болезни, три пациента были стабильны, и у одного пациента с лимфомой развился полный ответ. У трех пациентов наблюдалась лихорадка 2 степени по классификации ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения, World Health Organization, WHO) и не наблюдалось каких-либо серьезных побочных эффектов, несмотря на использование трансгена IL-2 в клетках CIK [56].

Клинические исследования CIK проводились на гематологических злокачественных новообразованиях. Фаза I испытания аутологичных CIK была проведена на девяти пациентах с рецидивом болезни Ходжкина (n=7) и неходжкинской лимфомы (n=2). У 7 больных была диагностирована с прогрессирующая болезнь Ходжкина а у 2 – неходжкинская лимфома, которые имели рецидив после аутологичной трансплантации. У двух пациентов наблюдался частичный ответ, и у двух других отмечалась стабилизация заболевания. Токсичность была минимальной. В другом исследовании 6 больных с прогрессирующей лимфомой подверглись CIK-терапии. У одного пациента был достигнут полный ответ со средним

периодом наблюдения 33 месяца. Сообщалось о значительной противоопухолевой активности против гематологических злокачественных новообразований после трансплантации гемопоэтических клеток [57]. Было проведено исследование фазы I аллогенных СИК у шести пациентов с лейкемией, рецидивирующей после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Острая РТПХ I и II степени (реакция «трансплантат против хозяина», graft versus host disease, GVHD) наблюдалась у четырех пациентов. У одного пациента было стабильное заболевание, у второго – гематологическое улучшение, а у трех – полный ответ [57].

Возможность применения СИК у пациентов с рецидивами гематологических злокачественных новообразований после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток была изучена в другом исследовании. Восемнадцать пациентов получали инфузии клеток СИК в возрастающих дозах. Острая РТПХ I–II степени наблюдалась у 2 пациентов, и у 1 больного была ограниченная хроническая РТПХ. У пяти пациентов наблюдались более длительные ремиссии. Терапия хорошо переносилась и приводила к низкой частоте возникновения РТПХ. Эти клинические исследования фазы I предоставили обнадеживающие результаты и продемонстрировали безопасность использования клеток СИК в качестве иммунотерапевтического подхода [58].

Имело место исследование влияния аутологичных СИК совместно с химиотерапией на пациентов с запущенным раком желудка (стадия IV). Пятьдесят семь пациентов были случайным образом разделены на две группы: те, которые получали химиотерапию плюс СИК, и те, которые получали только химиотерапию. После инфузии клеток СИК сывороточные уровни опухолевых маркеров были значительно снижены, а краткосрочный лечебный эффект и качество жизни были улучшены у пациентов, получавших химиотерапию вместе с СИК, по сравнению с пациентами, подвергавшимися только химиотерапии. Кроме того, 2-летняя выживаемость была продлена в группе, получавшей химиотерапию совместно с СИК, по сравнению с группой, получавшей только химиотерапию [59].

В двух исследованиях сообщалось о положительном результате терапии СИК для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Также имеются данные о клинических испытаниях послеопера-

ционной адъювантной иммунотерапии СИК после радикальной резекции гепатоцеллюлярной карциномы. 127 пациентов были разделены на 3 группы. После радикальной резекции опухоли иммунотерапию клетками СИК проводили в течение 3 курсов у 41 пациента (группа СИК-I) и 6 курсов у сорока трех пациентов (группа СИК-II). Остальные 43 пациента не получали послеоперационной адъювантной терапии с СИК (контрольная группа). Показатели безрецидивной выживаемости были значительно выше в группе СИК-I ( $p = 0,001$ ) и группе СИК-II ( $p = 0,004$ ), чем в контрольной группе. В отдельном исследовании была также оценена результативность адоптивной иммунотерапии СИК для уменьшения вероятности рецидива гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) после минимально инвазивной терапии. Пациенты с ГЦК в количестве 85 человек после транскатетерной артериальной химиоэмболизации и радиочастотной абляции были рандомизированы в группу иммунотерапии и группу без адъювантной терапии. Частота рецидивов в течение 1 и 18 месяцев в группе СИК составила 8,9 и 15,6% по сравнению с 30,0 и 40,0% в контрольной группе (оба значения  $p < 0,05$ ) [60].

СИК-терапия также была испытана в лечении почечно-клеточного рака. Всего 148 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком были рандомизированы и распределены на две группы: те, кто получал иммунотерапию клетками СИК (группа 1,  $n = 74$ ), и получавшие терапию IL-2 в комбинации с IFN- $\alpha$ -2a (группа 2,  $n = 74$ ). Трехлетняя выживаемость без прогрессии в группе 1 была значительно выше, чем в группе 2 (18% против 12%,  $p = 0,031$ ). И трехлетняя общая выживаемость в группе 1 также была значительно выше, чем в группе 2 (61% против 23%,  $p < 0,001$ ). Медиана выживаемости без прогрессии и общей выживаемости в группе СИК была значительно длиннее, чем в контрольной группе (выживаемость без прогрессии: 12 против 8 месяцев,  $p = 0,024$ ; общая выживаемость: 46 против 19 месяцев,  $p < 0,001$ ). В другом исследовании были зарегистрированы 5 пациентов с метастатическим раком почки. У одного пациента был полный ответ, а у двух – стабильная болезнь со средним периодом наблюдения 33 месяца. Исследования показали, что клеточная иммунотерапия СИК может улучшить прогноз метастатического почечно-клеточного рака с незначительным побочным эффектом.

В НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина было проведено изучение клинической эффективности внутрисполостной иммунотерапии у больных с опухолевыми серозитами, не поддающимися лечению при помощи системной терапии, с использованием LAK. В исследовании участвовали 94 пациента: 30 с односторонними опухолевыми плевритами (РМЖ – 16 человек, рак яичников – 7, немелкоклеточный рак легкого – 5, рак почки – 2), 41 с опухолевыми асцитами (рак яичников – 23, желудка – 11, толстой кишки – 4, поджелудочной железы – 2, Фатерова сосочка – 1) и 23 с опухолевыми перикардитами (немелкоклеточный рак легкого – 9, РМЖ – 9, рак яичников – 4, мезотелиома плевры – 1). В исследовании принимали участие 27 мужчин и 67 женщин в возрасте от 18 до 75 лет. Данный вид терапии показал высокую клиническую эффективность: объективный ответ был получен в 93,3% случаев при опухолевых плевритах, в 73,2% – при опухолевых асцитах и в 95,7% – опухолевых перикардитах. Лечение хорошо переносилось пациентами, из побочных эффектов отмечалось только наличие обратимых проявлений гриппоподобного синдрома [47].

Недавно был создан международный реестр клеток CIK (IRCC) для сбора данных по всему миру и установления стандартных критериев для сообщения результатов клинических испытаний, проведенных с CIK. Было выявлено 11 клинических испытаний с клетками CIK. Из 384 пациентов, где

была доступна информация о клиническом ответе, 24 пациента показали полный ответ, 27 пациентов показали частичный ответ, 40 пациентов показали незначительный ответ. Общий ответ наблюдался у 91 из 384 зарегистрированных пациентов, 161 пациент имел стабильное заболевание, 129 пациентов имели прогрессирующее заболевание. Побочные эффекты при лечении клеток CIK были незначительными. Безрецидивная выживаемость была гораздо выше у пациентов, получавших CIK, чем в контрольной группе без лечения CIK. Эти результаты демонстрируют, что лечение клетками CIK является перспективным и безопасным методом лечения рака.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АКТ представляет собой персонализированный иммунотерапевтический подход, который быстро развивается в последние годы. Большие успехи уже были отмечены при использовании TIL для лечения меланомы и CAR в терапии гематологических злокачественных новообразований. Тем не менее необходима дальнейшая оптимизация этого многообещающего метода лечения для усиления противоопухолевого эффекта и снижения связанной с ним токсичности. С 2015 года было начато более 100 клинических испытаний АКТ, которые проводятся в настоящее время и должны предоставить новые данные об эффективности и дальнейших разработках этого метода лечения.

### Участие авторов:

Шамова Т.В. – написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии.

Ситковская А.О. – научное и техническое редактирование.

Ващенко Л.Н. – научное редактирование.

Кечеджиева Э.Э. – научное редактирование.

### Список литературы

1. Chen D. S., Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39(1):1–10. <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>
2. Luke J. J., Flaherty K. T., Ribas A., Long G. V. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Aug;14(8):463–482. <http://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.43>
3. Mayor M., Yang N., Sterman D., Jones D. R., Adusumilli P. S. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: current concepts and clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 May 1;49(5):1324–1333. <http://doi.org/10.1093/ejcts/ezv371>
4. Златник Е. Ю., Ситковская А. О., Непомнящая Е. М.,

### Участие авторов:

Tatyana V. Shamova – text writing, technical editing, bibliography design.

Anastasiya O. Sitkovskaya – scientific and technical editing.

Larisa N. Vashchenko – scientific editing.

Emma E. Kechedzhieva – scientific editing.

- Джандигова Ф. Р., Ващенко Л. Н. Достижения и перспективы клеточных технологий на основе активированных лимфоцитов в лечении злокачественных опухолей. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(5):792–801. <http://doi.org/10.17816/KMJ2018-792>
5. June C. H., Riddell S. R., Schumacher T. N. Adoptive cellular therapy: A race to the finish line. *Sci Transl Med*. 2015 Mar 25;7(280):280ps7. <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa3643>
  6. Morvan M. G., Lanier L. L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer*. 2016 Jan;16(1):7–19. <http://doi.org/10.1038/nrc.2015.5>
  7. Houot R., Schultz L. M., Marabelle A., Kohrt H. T-cell-based Im-

- munotherapy: Adoptive Cell Transfer and Checkpoint Inhibition. *Cancer Immunol Res.* 2015 Oct;3(10):1115–1122. <http://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0190>
8. Rosenberg S. A., Yang J. C., Sherry R. M., Kammula U. S., Hughes M. S., Phan G. Q., et al. Durable Complete Responses in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Melanoma Using T-Cell Transfer Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011 Jul 1;17(13):4550–4557. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0116>
  9. Rosenberg S. A., Packard B. S., Aebersold P. M., Solomon D., Topalian S. L., Toy S. T., et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1988 Dec 22;319(25):1676–1680. <http://doi.org/10.1056/NEJM198812223192527>
  10. Nguyen L. T., Saibil S. D., Sotov V., Le M. X., Khoja L., Ghazarian D., et al. Phase II clinical trial of adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2. *Cancer Immunol Immunother.* 2019 May 1;68(5):773–785. <http://doi.org/10.1007/s00262-019-02307-x>
  11. Stevanovic S., Draper L. M., Langan M. M., Campbell T. E., Kwong M. L., Wunderlich J. R., et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol.* 2015 May 10;33(14):1543–1550. <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.9093>
  12. Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P. F., Lu Y.-C., Dudley M. E., et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science.* 2014 May 9;344(6184):641–645. <http://doi.org/10.1126/science.1251102>
  13. Tran E., Robbins P. F., Lu Y.-C., Prickett T. D., Gartner J. J., Jia L., et al. T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Dec 8;375(23):2255–2262. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1609279>
  14. Turcotte S., Gros A., Tran E., Lee C.-C. R., Wunderlich J. R., Robbins P. F., et al. Tumor-reactive CD8+ T cells in metastatic gastrointestinal cancer refractory to chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2014 Jan 15;20(2):331–343. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1736>
  15. Lee H. J., Kim Y.-A., Sim C. K., Heo S.-H., Song I. H., Park H. S., et al. Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes and their potential for application as adoptive cell transfer therapy in human breast cancer. *Oncotarget.* 2017 Dec 26;8(69):113345–113359. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.23007>
  16. Houot R., Schultz L. M., Marabelle A., Kohrt H. T-cell-based Immunotherapy: Adoptive Cell Transfer and Checkpoint Inhibition. *Cancer Immunol Res.* 2015 Oct;3(10):1115–1122. <http://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0190>
  17. Morgan R. A., Dudley M. E., Wunderlich J. R., Hughes M. S., Yang J. C., Sherry R. M., et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science.* 2006 Oct 6;314(5796):126–129. <http://doi.org/10.1126/science.1129003>
  18. Johnson L. A., Morgan R. A., Dudley M. E., Casbard L., Yang J. C., Hughes M. S., et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood.* 2009 Jul 16;114(3):535–546. <http://doi.org/10.1182/blood-2009-03-211714>
  19. Parkhurst M. R., Yang J. C., Langan R. C., Dudley M. E., Nathan D.-A. N., Feldman S. A., et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther.* 2011 Mar;19(3):620–626. <http://doi.org/10.1038/mt.2010.272>
  20. Robbins P. F., Morgan R. A., Feldman S. A., Yang J. C., Sherry R. M., Dudley M. E., et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 1;29(7):917–924. <http://doi.org/10.1200/jco.2010.32.2537>
  21. Morgan R. A., Chinnasamy N., Abate-Daga D., Gros A., Robbins P. F., Zheng Z., et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J Immunother.* 2013 Feb;36(2):133–351. <http://doi.org/10.1097/CJI.0b013e3182829903>
  22. Parkhurst M. R., Yang J. C., Langan R. C., Dudley M. E., Nathan D.-A. N., Feldman S. A., et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther.* 2011 Mar;19(3):620–626. <http://doi.org/10.1038/mt.2010.272>
  23. Linette G. P., Stadtmauer E. A., Maus M. V., Rapoport A. P., Levine B. L., Emery L., et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood.* 2013 Aug 8;122(6):863–871. <http://doi.org/10.1182/blood-2013-03-490565>
  24. Kochenderfer J. N., Dudley M. E., Kassim S. H., Somerville R. P. T., Carpenter R. O., Stetler-Stevenson M., et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):540–549. <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2025>
  25. Porter D. L., Frey N. V., Melenhorst J. J., Hwang W.-T., Lacey S. F., Shaw P. A., et al. Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells directed against CD19 in patients (pts) with relapsed, refractory (R/R) CLL. *JCO.* 2016 May 20;34(15\_suppl):3009–3009. [http://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.3009](http://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3009)
  26. Maude S. L., Frey N., Shaw P. A., Aplenc R., Barrett D. M., Bunin N. J., et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1507–1517. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222>
  27. Louis C. U., Savoldo B., Dotti G., Pule M., Yvon E., Myers G. D., et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma. *Blood.* 2011 Dec 1;118(23):6050–6056. <http://doi.org/10.1182/blood-2011-05-354449>

28. Pule M. A., Savoldo B., Myers G. D., Rossig C., Russell H. V., Dotti G., et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and anti-tumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med*. 2008 Nov;14(11):1264–1270. <http://doi.org/10.1038/nm.1882>
29. Morgan R. A., Yang J. C., Kitano M., Dudley M. E., Laurencot C. M., Rosenberg S. A. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther*. 2010 Apr;18(4):843–851. <http://doi.org/10.1038/mt.2010.24>
30. Kershaw M. H., Westwood J. A., Parker L. L., Wang G., Eshhar Z., Mavroukakis S. A., et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt 1):6106–6115. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1183>
31. Lamers C. H., Sleijfer S., van Steenbergen S., van Elzaker P., van Krimpen B., Groot C., et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity. *Mol Ther*. 2013 Apr;21(4):904–912. <http://doi.org/10.1038/mt.2013.17>
32. Di Stasi A., Tey S.-K., Dotti G., Fujita Y., Kennedy-Nasser A., Martinez C., et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1673–1683. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1106152>
33. Restifo N. P., Dudley M. E., Rosenberg S. A. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol*. 2012 Mar 22;12(4):269–281. <http://doi.org/10.1038/nri3191>
34. Wang Z.-X., Cao J.-X., Wang M., Li D., Cui Y.-X., Zhang X.-Y., et al. Adoptive cellular immunotherapy for the treatment of patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cytotherapy*. 2014 Jul;16(7):934–945. <http://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.02.011>
35. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):265–277. <http://doi.org/10.1038/nrc3258>
36. Draube A., Klein-González N., Mattheus S., Brillant C., Hellmich M., Engert A., et al. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011 Apr 20;6(4): e18801. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0018801>
37. Widén K., Mozaffari F., Choudhury A., Mellstedt H. Overcoming immunosuppressive mechanisms. *Ann Oncol*. 2008 Sep;19 Suppl 7: vii241–247. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdn459>
38. Boudreau J. E., Bridle B. W., Stephenson K. B., Jenkins K. M., Brunellière J., Bramson J. L., et al. Recombinant vesicular stomatitis virus transduction of dendritic cells enhances their ability to prime innate and adaptive antitumor immunity. *Mol Ther*. 2009 Aug;17(8):1465–1472. <http://doi.org/10.1038/mt.2009.95>
39. Amos S. M., Duong C. P. M., Westwood J. A., Ritchie D. S., Junghans R. P., Darcy P. K., et al. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. *Blood*. 2011 Jul 21;118(3):499–509. <http://doi.org/10.1182/blood-2011-01-325266>
40. Leonhartsberger N., Ramoner R., Falkensammer C., Rahm A., Gander H., Hörtl L., et al. Quality of life during dendritic cell vaccination against metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2012 Sep;61(9):1407–1413. <http://doi.org/10.1007/s00262-012-1207-7>
41. Anguille S., Smits E. L., Lion E., van Tendeloo V. F., Berneman Z. N. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7): e257–267. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70585-0](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70585-0)
42. Yron I., Wood T. A., Spiess P. J., Rosenberg S. A. In vitro growth of murine T cells. V. The isolation and growth of lymphoid cells infiltrating syngeneic solid tumors. *J Immunol*. 1980 Jul;125(1):238–245.
43. Lotze M. T., Line B. R., Mathisen D. J., Rosenberg S. A. The in vivo distribution of autologous human and murine lymphoid cells grown in T cell growth factor (TCGF): implications for the adoptive immunotherapy of tumors. *J Immunol*. 1980 Oct;125(4):1487–1493.
44. Mulé J. J., Shu S., Schwarz S. L., Rosenberg S. A. Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. *Science*. 1984 Sep 28;225(4669):1487–1489. <http://doi.org/10.1126/science.6332379>
45. Parkhurst M. R., Riley J. P., Dudley M. E., Rosenberg S. A. Adoptive transfer of autologous natural killer cells leads to high levels of circulating natural killer cells but does not mediate tumor regression. *Clin Cancer Res*. 2011 Oct 1;17(19):6287–6297. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1347>
46. Lotze M. T., Grimm E. A., Mazumder A., Strausser J. L., Rosenberg S. A. Lysis of fresh and cultured autologous tumor by human lymphocytes cultured in T-cell growth factor. *Cancer Res*. 1981 Nov;41(11 Pt 1):4420–4425.
47. Титов К. С., Демидов Л. В., Шубина И. Ж., Хайленко В. А., Киселевский М. В., Вихрова А. С. Технологии клеточной иммунотерапии в лечении больных со злокачественными новообразованиями. *Вестник РГМУ*. 2014;1:42–47.
48. Schmidt-Wolf I. G., Negrin R. S., Kiem H. P., Blume K. G., Weissman I. L. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity. *J Exp Med*. 1991 Jul 1;174(1):139–149. <http://doi.org/10.1084/jem.174.1.139>
49. Schmidt-Wolf I. G., Lefterova P., Mehta B. A., Fernandez L. P., Huhn D., Blume K. G., et al. Phenotypic characterization and identification of effector cells involved in tumor cell recognition of cytokine-induced killer cells. *Exp Hematol*. 1993 Dec;21(13):1673–1679.
50. Leemhuis T., Wells S., Scheffold C., Edinger M., Negrin R. S. A phase I trial of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of relapsed Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Mar;11(3):181–187. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2004.11.019>
51. Sangiolo D., Martinuzzi E., Todorovic M., Vitaggio K., Vallario A., Jordaney N., et al. Alloreactivity and anti-tumor

activity segregate within two distinct subsets of cytokine-induced killer (CIK) cells: implications for their infusion across major HLA barriers. *Int Immunol.* 2008 Jul 1;20(7):841–848. <http://doi.org/10.1093/intimm/dxn042>

52. Lu P. H., Negrin R. S.. A novel population of expanded human CD3+CD56+ cells derived from T cells with potent in vivo antitumor activity in mice with severe combined immunodeficiency. *J Immunol.* 1994 Aug 15;153(4):1687–1696.

53. Verneris M. R., Ito M., Baker J., Arshi A., Negrin R. S., Shizuru J. A. Engineering hematopoietic grafts: purified allogeneic hematopoietic stem cells plus expanded CD8+ NK-T cells in the treatment of lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001; 7(10):532–542. [http://doi.org/10.1016/S1083-8791\(01\)70014-6](http://doi.org/10.1016/S1083-8791(01)70014-6)

54. Thanendrarajan S., Nowak M., Abken H., Schmidt-Wolf I. G. H. Combining cytokine-induced killer cells with vaccination in cancer immunotherapy: more than one plus one? *Leuk Res.* 2011 Sep;35(9):1136–1142. <http://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.05.005>

55. Schmidt-Wolf I. G., Finke S., Trojaneck B., Denkena A., Lefterova P., Schwella N., et al. Phase I clinical study applying autologous immunological effector cells transfected with the interleukin-2 gene in patients with metastatic renal cancer, colorectal cancer and lymphoma. *Br J Cancer.* 1999 Nov;81(6):1009–1016. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690800>

## References

1. Chen D. S., Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity.* 2013 Jul 25;39(1):1–10. <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>
2. Luke J. J., Flaherty K. T., Ribas A., Long G. V. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Aug;14(8):463–482. <http://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.43>
3. Mayor M., Yang N., Serman D., Jones D. R., Adusumilli P. S. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: current concepts and clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 May 1;49(5):1324–1333. <http://doi.org/10.1093/ejcts/ezv371>
4. Zlatnik E.Yu., Sitkovskaya A. O., Nepomnyashchaya E. M., Dzhandigova F. R., Vashchenko L. N. Achievements and prospects of cellular technologies based on the activated lymphocytes in the treatment of malignant tumors. *Kazan Medical Journal.* 2018;99(5):792–801 (In Russian). <http://doi.org/10.17816/KMJ2018-792>
5. June C. H., Riddell S. R., Schumacher T. N. Adoptive cellular therapy: A race to the finish line. *Sci Transl Med.* 2015 Mar 25;7(280):280ps7. <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa3643>
6. Morvan M. G., Lanier L. L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer.* 2016 Jan;16(1):7–19. <http://doi.org/10.1038/nrc.2015.5>
7. Houot R., Schultz L. M., Marabelle A., Kohrt H. T-cell-based Immunotherapy: Adoptive Cell Transfer and Checkpoint Inhibition. *Cancer Immunol Res.* 2015 Oct;3(10):1115–1122. <http://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0190>

56. Introna M., Borleri G., Conti E., Franceschetti M., Barbui A. M., Broady R., et al. Repeated infusions of donor-derived cytokine-induced killer cells in patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation: a phase I study. *Haematologica.* 2007 Jul;92(7):952–959. <http://doi.org/10.3324/haematol.11132>

57. Laport G. G., Sheehan K., Baker J., Armstrong R., Wong R. M., Lowsky R., et al. Adoptive immunotherapy with cytokine-induced killer cells for patients with relapsed hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Nov;17(11):1679–1687. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.05.012>

58. Jiang J.-T., Shen Y.-P., Wu C.-P., Zhu Y.-B., Wei W.-X., Chen L.-J., et al. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 28;16(48):6155–6162. <http://doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6155>

59. Jiang J., Wu C., Lu B. Cytokine-induced killer cells promote antitumor immunity. *J Transl Med.* 2013 Mar 28;11:83. <http://doi.org/10.1186/1479-5876-11-83>

60. Liu L., Zhang W., Qi X., Li H., Yu J., Wei S., et al. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012 Mar 15;18(6):1751–1759. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2442>

8. Rosenberg S. A., Yang J. C., Sherry R. M., Kammula U. S., Hughes M. S., Phan G. Q., et al. Durable Complete Responses in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Melanoma Using T-Cell Transfer Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011 Jul 1;17(13):4550–4557. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0116>

9. Rosenberg S. A., Packard B. S., Aebbersold P. M., Solomon D., Topalian S. L., Toy S. T., et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1988 Dec 22;319(25):1676–1680. <http://doi.org/10.1056/NEJM198812223192527>

10. Nguyen L. T., Saibil S. D., Sotov V., Le M. X., Khoja L., Ghazarian D., et al. Phase II clinical trial of adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2. *Cancer Immunol Immunother.* 2019 May 1;68(5):773–785. <http://doi.org/10.1007/s00262-019-02307-x>

11. Stevanovic S., Draper L. M., Langhan M. M., Campbell T. E., Kwong M. L., Wunderlich J. R., et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol.* 2015 May 10;33(14):1543–1550. <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.9093>

12. Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P. F., Lu Y.-C., Dudley M. E., et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial

- cancer. *Science*. 2014 May 9;344(6184):641–645. <http://doi.org/10.1126/science.1251102>
13. Tran E., Robbins P. F., Lu Y.-C., Prickett T. D., Gartner J. J., Jia L., et al. T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Dec 8;375(23):2255–2262. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1609279>
  14. Turcotte S., Gros A., Tran E., Lee C.-C. R., Wunderlich J. R., Robbins P. F., et al. Tumor-reactive CD8+ T cells in metastatic gastrointestinal cancer refractory to chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2014 Jan 15;20(2):331–343. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1736>
  15. Lee H. J., Kim Y.-A., Sim C. K., Heo S.-H., Song I. H., Park H. S., et al. Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes and their potential for application as adoptive cell transfer therapy in human breast cancer. *Oncotarget*. 2017 Dec 26;8(69):113345–113359. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.23007>
  16. Houot R., Schultz L. M., Marabelle A., Kohrt H. T-cell-based Immunotherapy: Adoptive Cell Transfer and Checkpoint Inhibition. *Cancer Immunol Res*. 2015 Oct;3(10):1115–1122. <http://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0190>
  17. Morgan R. A., Dudley M. E., Wunderlich J. R., Hughes M. S., Yang J. C., Sherry R. M., et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006 Oct 6;314(5796):126–129. <http://doi.org/10.1126/science.1129003>
  18. Johnson L. A., Morgan R. A., Dudley M. E., Cassard L., Yang J. C., Hughes M. S., et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood*. 2009 Jul 16;114(3):535–546. <http://doi.org/10.1182/blood-2009-03-211714>
  19. Parkhurst M. R., Yang J. C., Langan R. C., Dudley M. E., Nathan D.-A. N., Feldman S. A., et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther*. 2011 Mar;19(3):620–626. <http://doi.org/10.1038/mt.2010.272>
  20. Robbins P. F., Morgan R. A., Feldman S. A., Yang J. C., Sherry R. M., Dudley M. E., et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7):917–924. <http://doi.org/10.1200/jco.2010.32.2537>
  21. Morgan R. A., Chinnasamy N., Abate-Daga D., Gros A., Robbins P. F., Zheng Z., et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J Immunother*. 2013 Feb;36(2):133–351. <http://doi.org/10.1097/CJI.0b013e3182829903>
  22. Parkhurst M. R., Yang J. C., Langan R. C., Dudley M. E., Nathan D.-A. N., Feldman S. A., et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther*. 2011 Mar;19(3):620–626. <http://doi.org/10.1038/mt.2010.272>
  23. Linette G. P., Stadtmauer E. A., Maus M. V., Rapoport A. P., Levine B. L., Emery L., et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):863–871. <http://doi.org/10.1182/blood-2013-03-490565>
  24. Kochenderfer J. N., Dudley M. E., Kassim S. H., Somerville R. P. T., Carpenter R. O., Stetler-Stevenson M., et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):540–549. <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2025>
  25. Porter D. L., Frey N. V., Melenhorst J. J., Hwang W.-T., Lacey S. F., Shaw P. A., et al. Randomized, phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor (CAR) modified T cells directed against CD19 in patients (pts) with relapsed, refractory (R/R) CLL. *JCO*. 2016 May 20;34(15\_suppl):3009–3009. [http://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.3009](http://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3009)
  26. Maude S. L., Frey N., Shaw P. A., Aplenc R., Barrett D. M., Bunin N. J., et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16;371(16):1507–1517. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222>
  27. Louis C. U., Savoldo B., Dotti G., Pule M., Yvon E., Myers G. D., et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma. *Blood*. 2011 Dec 1;118(23):6050–6056. <http://doi.org/10.1182/blood-2011-05-354449>
  28. Pule M. A., Savoldo B., Myers G. D., Rossig C., Russell H. V., Dotti G., et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med*. 2008 Nov;14(11):1264–1270. <http://doi.org/10.1038/nm.1882>
  29. Morgan R. A., Yang J. C., Kitano M., Dudley M. E., Laurencot C. M., Rosenberg S. A. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther*. 2010 Apr;18(4):843–851. <http://doi.org/10.1038/mt.2010.24>
  30. Kershaw M. H., Westwood J. A., Parker L. L., Wang G., Eshhar Z., Mavroukakis S. A., et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt 1):6106–6115. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1183>
  31. Lamers C. H., Sleijfer S., van Steenbergen S., van Elzaker P., van Krimpen B., Groot C., et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with CAIX CAR-engineered T cells: clinical evaluation and management of on-target toxicity. *Mol Ther*. 2013 Apr;21(4):904–912. <http://doi.org/10.1038/mt.2013.17>
  32. Di Stasi A., Tey S.-K., Dotti G., Fujita Y., Kennedy-Nasser A., Martinez C., et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1673–1683. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1106152>
  33. Restifo N. P., Dudley M. E., Rosenberg S. A. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol*. 2012 Mar 22;12(4):269–281. <http://doi.org/10.1038/nri3191>
  34. Wang Z.-X., Cao J.-X., Wang M., Li D., Cui Y.-X., Zhang X.-Y., et al. Adoptive cellular immunotherapy for the treatment of patients with

- breast cancer: a meta-analysis. *Cytotherapy*. 2014 Jul;16(7):934–945. <http://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.02.011>
35. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):265–277. <http://doi.org/10.1038/nrc3258>
36. Draube A., Klein-González N., Mattheus S., Brillant C., Hellmich M., Engert A., et al. Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011 Apr 20;6(4): e18801. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0018801>
37. Widén K., Mozaffari F., Choudhury A., Mellstedt H. Overcoming immunosuppressive mechanisms. *Ann Oncol*. 2008 Sep;19 Suppl 7: vii241–247. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdn459>
38. Boudreau J. E., Bridle B. W., Stephenson K. B., Jenkins K. M., Brunellière J., Bramson J. L., et al. Recombinant vesicular stomatitis virus transduction of dendritic cells enhances their ability to prime innate and adaptive antitumor immunity. *Mol Ther*. 2009 Aug;17(8):1465–1472. <http://doi.org/10.1038/mt.2009.95>
39. Amos S. M., Duong C. P. M., Westwood J. A., Ritchie D. S., Junghans R. P., Darcy P. K., et al. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. *Blood*. 2011 Jul 21;118(3):499–509. <http://doi.org/10.1182/blood-2011-01-325266>
40. Leonhartsberger N., Ramoner R., Falkensammer C., Rahm A., Gander H., Höltl L., et al. Quality of life during dendritic cell vaccination against metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2012 Sep;61(9):1407–1413. <http://doi.org/10.1007/s00262-012-1207-7>
41. Anguille S., Smits E. L., Lion E., van Tendeloo V. F., Berneman Z. N. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7): e257–267. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70585-0](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70585-0)
42. Yron I., Wood T. A., Spiess P. J., Rosenberg S. A. In vitro growth of murine T cells. V. The isolation and growth of lymphoid cells infiltrating syngeneic solid tumors. *J Immunol*. 1980 Jul;125(1):238–245.
43. Lotze M. T., Line B. R., Mathisen D. J., Rosenberg S. A. The in vivo distribution of autologous human and murine lymphoid cells grown in T cell growth factor (TCGF): implications for the adoptive immunotherapy of tumors. *J Immunol*. 1980 Oct;125(4):1487–1493.
44. Mulé J. J., Shu S., Schwarz S. L., Rosenberg S. A. Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. *Science*. 1984 Sep 28;225(4669):1487–1489. <http://doi.org/10.1126/science.6332379>
45. Parkhurst M. R., Riley J. P., Dudley M. E., Rosenberg S. A. Adoptive transfer of autologous natural killer cells leads to high levels of circulating natural killer cells but does not mediate tumor regression. *Clin Cancer Res*. 2011 Oct 1;17(19):6287–6297. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1347>
46. Lotze M. T., Grimm E. A., Mazumder A., Strausser J. L., Rosenberg S. A. Lysis of fresh and cultured autologous tumor by human lymphocytes cultured in T-cell growth factor. *Cancer Res*. 1981 Nov;41(11 Pt 1):4420–4425.
47. Titov K. S., Demidov L. V., Shubina I. Zh., Khaylenko V. A., Kiselevsky M. V., Vikhrova A. S. Technologies of Cell Immunotherapy in Treatment of Cancer Patients. *Bulletin of RSMU*. 2014;1:42–47.
48. Schmidt-Wolf I. G., Negrin R. S., Kiem H. P., Blume K. G., Weissman I. L. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity. *J Exp Med*. 1991 Jul 1;174(1):139–149. <http://doi.org/10.1084/jem.174.1.139>
49. Schmidt-Wolf I. G., Lefterova P., Mehta B. A., Fernandez L. P., Huhn D., Blume K. G., et al. Phenotypic characterization and identification of effector cells involved in tumor cell recognition of cytokine-induced killer cells. *Exp Hematol*. 1993 Dec;21(13):1673–1679.
50. Leemhuis T., Wells S., Scheffold C., Edinger M., Negrin R. S. A phase I trial of autologous cytokine-induced killer cells for the treatment of relapsed Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Mar;11(3):181–187. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2004.11.019>
51. Sangiolo D., Martinuzzi E., Todorovic M., Vitaggio K., Vallario A., Jordaney N., et al. Alloreactivity and anti-tumor activity segregate within two distinct subsets of cytokine-induced killer (CIK) cells: implications for their infusion across major HLA barriers. *Int Immunol*. 2008 Jul 1;20(7):841–848. <http://doi.org/10.1093/intimm/dxn042>
52. Lu P. H., Negrin R. S. A novel population of expanded human CD3+CD56+ cells derived from T cells with potent in vivo antitumor activity in mice with severe combined immunodeficiency. *J Immunol*. 1994 Aug 15;153(4):1687–1696.
53. Verneris M. R., Ito M., Baker J., Arshi A., Negrin R. S., Shizuru J. A. Engineering hematopoietic grafts: purified allogeneic hematopoietic stem cells plus expanded CD8+ NK-T cells in the treatment of lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001; 7(10):532–542. [http://doi.org/10.1016/S1083-8791\(01\)70014-6](http://doi.org/10.1016/S1083-8791(01)70014-6)
54. Thanendrarajan S., Nowak M., Abken H., Schmidt-Wolf I. G. H. Combining cytokine-induced killer cells with vaccination in cancer immunotherapy: more than one plus one? *Leuk Res*. 2011 Sep;35(9):1136–1142. <http://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.05.005>
55. Schmidt-Wolf I. G., Finke S., Trojaneck B., Denkena A., Lefterova P., Schwella N., et al. Phase I clinical study applying autologous immunological effector cells transfected with the interleukin-2 gene in patients with metastatic renal cancer, colorectal cancer and lymphoma. *Br J Cancer*. 1999 Nov;81(6):1009–1016. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690800>
56. Introna M., Borleri G., Conti E., Franceschetti M., Barbui A. M., Broady R., et al. Repeated infusions of donor-derived cytokine-induced killer cells in patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation: a phase I study. *Haematologica*. 2007 Jul;92(7):952–959. <http://doi.org/10.3324/haematol.11132>

57. Laport G. G., Sheehan K., Baker J., Armstrong R., Wong R. M., Lowsky R., et al. Adoptive immunotherapy with cytokine-induced killer cells for patients with relapsed hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Nov;17(11):1679–1687. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.05.012>
58. Jiang J.-T., Shen Y.-P., Wu C.-P., Zhu Y.-B., Wei W.-X., Chen L.-J., et al. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 28;16(48):6155–6162. <http://doi.org/10.3748/wjg.v16.i48.6155>
59. Jiang J., Wu C., Lu B. Cytokine-induced killer cells promote antitumor immunity. *J Transl Med.* 2013 Mar 28;11:83. <http://doi.org/10.1186/1479-5876-11-83>
60. Liu L., Zhang W., Qi X., Li H., Yu J., Wei S., et al. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012 Mar 15;18(6):1751–1759. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2442>

#### Информация об авторах:

Шамова Татьяна Владимировна\* – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>, SPIN: 5426-1873

Ситковская Анастасия Олеговна – заведующая лабораторией клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>, SPIN: 1659-6976, ResearcherID: E-7496-2018, Scopus Author ID: 56381527400

Ващенко Лариса Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 5573-4396

Кечеджиева Эмма Эдуардовна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6266-4847

#### Information about authors:

Tatyana V. Shamova\* – Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4555-8556>, SPIN: 5426-1873

Anastasiya O. Sitkovskaya – Head of the Laboratory of Cell Technologies, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>, SPIN: 1659-6976, ResearcherID: E-7496-2018, Scopus Author ID: 56381527400

Larisa N. Vashchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 5573-4396

Emma E. Kechedzhieva – Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 6266-4847

## АДЕНОПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.А. Крашенинников\*, К.М. Ньюшко, Н.В. Воробьев, Х.Р. Мальцагова, Б.Я. Алексеев,  
Н.Н. Волченко, А.Б. Бруслинская, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

### РЕЗЮМЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее распространенная опухоль мочеполовой системы у мужчин. Самой распространенной гистологической формой РПЖ является ацинарная аденокарцинома. Редкие морфологические типы РПЖ также являются актуальной проблемой ввиду агрессивного течения опухолевого процесса и отсутствия четких стандартов лечения больных. Плоскоклеточный и комбинированный аденоплоскоклеточный/аденосквамозный (АСК) РПЖ – крайне редкие гистологические варианты РПЖ, встречающиеся в 0,5–1% случаев. Возраст пациентов, по данным литературы, при этих заболеваниях варьирует от 52 до 79 лет. Плоскоклеточный РПЖ и АСК рак считаются одними из самых агрессивных морфологических типов РПЖ. К моменту установления диагноза у большинства пациентов выявляют отдаленные метастазы, наиболее частая локализация очагов – в лимфоузлах и костях скелета. Характер костных метастазов при данной морфологической структуре опухоли остеолитический. Прогноз неблагоприятный в связи с быстрым метастазированием и развитием опухолевого процесса. Показатель выживаемости больных составляет в среднем 16 мес. после комбинированного лечения, только 20% больных с наличием отдаленных метастазов на момент постановки диагноза живут более 6 мес. В большинстве случаев РПЖ манифестирует локальными симптомами, такими как дизурия, боли в костях, гематурия. Подавляющее большинство пациентов имеют нормальный уровень простатоспецифического антигена ПСА в сыворотке крови. Так как АСК РПЖ является довольно редкой встречающейся формой РПЖ, пока не существует стандартов лечения. Считается, что гормональная терапия, химиотерапия и лучевая терапия не эффективны или малоэффективны в лечении РПЖ. В случае если АСК РПЖ имеет локальное распространение, рекомендовано проведение хирургического лечения в объеме радикальной простатэктомии, цистпростатэктомии или симультанных хирургических вмешательств с резекцией прямой кишки, что позволяет значительно продлить жизнь пациентов. В статье представлен клинический случай лечения больного АСК РПЖ.

### Ключевые слова:

рак предстательной железы, комбинированный рак, аденоплоскоклеточный рак, хирургическое лечение, клинический случай, выживаемость

### Для корреспонденции:

Крашенинников Алексей Артурович – младший научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.  
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.  
E-mail: [krush07@yandex.ru](mailto:krush07@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>  
SPIN: 9395-1160

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Крашенинников А.А., Ньюшко К.М., Воробьев Н.В., Мальцагова Х.Р., Алексеев Б.Я., Волченко Н.Н., Бруслинская А.Б., Каприн А.Д. Аденоплоскоклеточный рак предстательной железы: случай из практики. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(1):60-68.  
<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-5>

Статья поступила 11.09.2019, принята к печати 01.02.2020, опубликована 10.03.2020

## ADENOSQUAMOUS CELL CANCER OF THE PROSTATE: A CLINICAL CASE

**Aleksei A. Krasheninnikov\***, Kirill M. Nyushko, Nikolai V. Vorobev, Heda R. Maltzagova, Boris Ya. Alekseev, Nadezhda N. Volchenko, Anna B. Bruslinskaya, Andrei D. Kaprin

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, 3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation

### ABSTRACT

Prostate cancer (Pca) is the most common urogenital tumour in men. The most common histological form of prostate cancer is acinar adenocarcinoma. Rare morphological types of prostate cancer present an urgent clinical problem due to their aggressive course and the lack of rigorous standards for the management of such patients. Squamous and combined adenosquamous (ASC) prostate cancers are extremely rare histological forms of Pca, occurring in 0.5–1% of cases. The age of patients with these conditions varies from 52 to 79 years. Squamous cell and ASC cancers are among the most aggressive morphological types of prostate cancer. By the time of the diagnosis, most patients develop distant metastases, which are frequently localized in the lymph nodes and bones. In tumours of such a morphological structure, bone metastases are of osteolytic nature. The prognosis is unfavourable due to the rapid metastasis and development of the malignant process. The survival rate of patients averages 16 months after combined treatment. Only 20% of the patients with distant metastases at the time of diagnosis live longer than 6 months. In most cases, squamous cell Pca manifests itself through local symptoms, such as dysuria, bone pain and hematuria. The vast majority of patients have a normal level of prostate-specific antigen (PSA) in serum. Since ASC Pca is a fairly rare form of prostate cancer, no treatment standards have thus far been developed. Hormone therapy, chemotherapy and radiation therapy are believed to either be ineffective or show low efficacy in the treatment of ASC Pca. In cases where ASC Pca is localized, surgical treatment in the amount of radical prostatectomy, cystoprostatectomy or simultaneous surgical interventions with rectal resection can significantly extend the life of such patients. The article presents the clinical case of managing a patient with ASC Pca.

### Keywords:

prostate cancer, combined cancer, adenosquamous cell cancer, surgical treatment, clinical case, survival rate

### For correspondence:

Aleksei A. Krasheninnikov – Junior Researcher, Department of Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation.

Address: 3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation

E-mail: [krush07@yandex.ru](mailto:krush07@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>

SPIN: 9395-1160

**Information about funding:** no funding of this work has been held.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Krasheninnikov A.A., Nyushko K.M., Vorobev N.V., Maltzagova H.R., Alekseev B.Ya., Volchenko N.N., Bruslinskaya A.B., Kaprin A.D. Adenosquamous cell cancer of the prostate: A clinical case. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(1):60-68. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-5>

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее распространенная опухоль мочеполовой системы у мужчин [1–4]. Самой распространенной гистологической формой РПЖ является ацинарная аденокарцинома [3, 5]. Редкие морфологические типы РПЖ также являются актуальной проблемой ввиду агрессивного течения опухолевого процесса и отсутствия четких стандартов лечения больных.

Плоскоклеточный и комбинированный аденоплоскоклеточный/аденосквамозный (АСК) РПЖ – крайне редкие гистологические варианты РПЖ, встречающиеся в 0,5–1% случаев [6–11]. Возраст пациентов при этих заболеваниях варьирует от 52 до 79 лет. Плоскоклеточный и АСК рак считаются одними из самых агрессивных морфологических типов рака предстательной железы [12]. К моменту установления диагноза у большинства пациентов выявляют отдаленные метастазы, наиболее частая локализация очагов – в лимфоузлах и костях скелета. Причем характер костных метастазов при данной морфологической структуре опухоли остеолитический [8, 12]. Прогноз неблагоприятный в связи с быстрым метастазированием и генерализацией опухолевого процесса. Показатель выживаемости больных составляет в среднем 16 мес. После комбинированного лечения, только 20% с наличием отдаленных метастазов на момент постановки диагноза живут более 6 мес. [13–15].

Механизм развития АСК РПЖ точно неизвестен и является предметом споров на сегодняшний день. Считается, что >50% случаев плоскоклеточного или АСК РПЖ возникают у пациентов, перенесших гормональную или лучевую терапию [16, 17]. Механизм развития плоскоклеточного РПЖ (ПРПЖ) после лучевой и гормонотерапии неизвестен. Возможным объяснением этому является то, что проведение лучевой и гормональной терапии способствует развитию плоскоклеточной метаплазии в железах аденокарциномы простаты. Другие авторы считают, что АСК РПЖ возникает de novo при дифференцировке стволовой простатической клетки [18]. Еще одним предполагаемым фактором развития плоскоклеточного РПЖ является шистосоматоз предстательной железы [17].

Макроскопически, как правило, опухоль занимает большую часть предстательной железы, возможна инвазия в семенные пузырьки, мочевой пузырь и прямую кишку [17]. Плоскоклеточный компонент может занимать от 5 до 95% площади

в опухоли (в среднем – 40%) [10]. Микроскопически ПРПЖ представлен клетками с плеоморфными ядрами, обильной от бледной до эозинофильной цитоплазмой, четкими границами ячеек и межклеточными мостами. Разрозненные группы ороговевающих клеток легко идентифицируются. Эти клетки расположены в небольших сцепленных островках, расположенных среди остальной части опухоли. В случае трудного дифференциального диагноза необходимо выполнение иммуногистохимических исследований.

В большинстве случаев ПРПЖ манифестирует локальными симптомами, такими как дизурия, боли в костях, гематурия [19]. Подавляющее большинство пациентов с ПРПЖ имеют нормальный уровень простатоспецифического антигена в сыворотке крови. Так как АСК РПЖ является довольно редко встречающейся формой рака предстательной железы, пока не существует стандартов лечения. Считается, что гормональная терапия, химиотерапия и лучевая терапия не эффективны или малоэффективны в лечении ПРПЖ. В случае если ПРПЖ имеет локальное распространение, рекомендовано проведение хирургического лечения в объеме радикальной простатэктомии, цистпростатэктомии или симультанных хирургических вмешательств с резекцией прямой кишки, что позволяет значительно продлить жизнь пациентов [13].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент О., 1937 г.р., считает себя больным в течение 3 мес., когда отметил повышенную утомляемость и слабость, запоры. Из анамнеза известно, что в ноябре 2016 г. появились жалобы на затруднение при дефекации. Обратился к врачу по месту жительства. ПСА от 12.2016 г. – 2,65 нг/мл. По данным УЗИ малого таза диагностирована опухоль предстательной железы, по поводу чего в декабре 2016 г. выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под контролем УЗИ. Гистологическое заключение: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак со слабой склонностью к ороговлению. Больной самостоятельно обратился в поликлинику МНИОИ им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ НМИРЦ Минздрава России. При пальцевом ректальном исследовании предстательная железа значительно увеличена в размерах, деформирована за счет левой доли, консистенция которой

изменена до каменистой плотности, поверхность железы бугристая, междолевая бороздка сглажена. Слизистая прямой кишки над железой неподвижна на ограниченном участке на высоте около 5 см от ануса. По данным МРТ малого таза предстательная железа размерами 59×53×63 мм, в левой половине определяется массивный опухолевый узел размерами 41×45×49 мм, вовлекающий периферическую, транзиторную и центральную зоны железы, устье левого семенного пузырька, также опухоль распространяется за пределы органа и вовлекает левый нейроваскулярный пучок, фасции Денонвилле и мезоректум, деформирует стенку нижнеампулярного отдела прямой кишки на участке с 12 до 3 часов условного циферблата на протяжении 30 мм (нельзя исключить вовлечение мышечного слоя на участке 7×5 мм на высоте 51 мм от дистального края наружного анального сфинктера). Устье правого семенного пузырька не вовлечено. Дорзальный венозный комплекс не выражен – 13×5×17 мм. Левый ректопростатический угол выполнен опухолевыми массами, правый свободен. В мезоректальной клетчатке по ходу ветвей прямокишечной артерии определяются измененные лимфоузлы размерами 12×11 мм, апикальная граница визуализации цепочек измененных узлов на уровне нижней границы тела L5 позвонка. На уровне исследования L4–S1 в малом тазу определяется дистопированная правая почка с субкапсулярной кистой 9 мм на уровне среднего сегмента, также выше кисты определяется опухолевое образование неоднородной структуры, расположенное в кортикальном слое, деформирующее наружный контур, размером 26×22×25 мм. Определяется удвоение ЧЛС дистопированной почки. Колоноскопия от 13.01.2017 г.: сразу за внутренним сфинктером определяется деформация просвета нижнеампулярного отдела прямой кишки за счет поддавления извне, размером 3,5 см. Слизистая оболочка над образованием гиперемирована, рыхлая, не смещается. Заключение: эндоскопическая картина подрастания к передней стенке прямой кишки образования извне. КТ с внутривенным контрастированием от 27.12.2016 г. Правая почка расположена в области малого таза, не увеличена, с четкими волнистыми контурами, ротирована воротами кпереди и медиально, кортико-медулярная дифференциация сохранена, паренхима прослеживается на всем протяжении в достаточном

объеме. В паренхиме среднего сегмента определяется образование с экстраренальным ростом диаметром 25 мм, интимно прилежит к поясничной мышце справа, накапливает контрастное вещество при болюсном усилении. Полостные системы существенно не расширены, правый мочеточник укорочен, пассаж сохранен. Предстательная железа увеличена в размерах, около 55×50×56 мм, с нечеткими неровными контурами, неоднородной структуры, интимно прилежит к ампуле прямой кишки, преимущественно к передней стенке, деформируя ее (возможно, с распространением). Увеличенных лимфоузлов в брюшной полости и забрюшинном пространстве не выявлено. По данным остеосцинтиграфии, КТ органов грудной клетки, очаговой опухолевой патологии не выявлено.

На основании комплексного обследования пациенту установлен диагноз: первично-множественные синхронные опухоли: 1) Рак предстательной железы IV ст. сT4N1M0. С61 2) Рак дистопированной правой почки I ст. сT1aN0M0. Сопутствующая патология: артериальная гипертензия II ст. 3 ст. Пациенту на консилиуме с участием хирургов, лучевых терапевтов и химиотерапевтов рекомендовано проведение хирургического лечения.

30.01.2017 г. выполнена операция: радикальная простатэктомия, расширенная тазовая лимфаденэктомия. Клиновидная резекция прямой кишки. Формирование разгрузочной колостомы. Резекция правой почки. Этапы операции представлены на рисунках 1–7.

Гистологическое исследование операционного материала: в едином блоке общими размерами 7,5×6×5,5 см представлена предстательная железа размерами 4×6×5,5 см с семенными пузырьками размерами по 2×1,5×0,7 см, параректальная клетчатка с фрагментом стенки прямой кишки размерами 3,5×2×0,2 см (рис. 8). Ткань предстательной железы плотная, на разрезе в периферической и переходной зонах правой доли замещена опухолевой желтовато-серой солидной тканью с относительно четкими границами, очагами некроза (рис. 9). Опухоль распространяется на параректальную клетчатку (формируя общий опухолевый конгломерат), подрастает к фрагменту стенки прямой кишки. Простатическая часть уретры бледно-розовая, гладкая, блестящая. Опухоль почки – фрагмент ткани почки размерами 2,5×2,7×1,8 см,



Рис. 1. Состояние после расширенной тазовой лимфаденэктомии слева.

Fig. 1. Condition after extended pelvic lymphadenectomy on the left

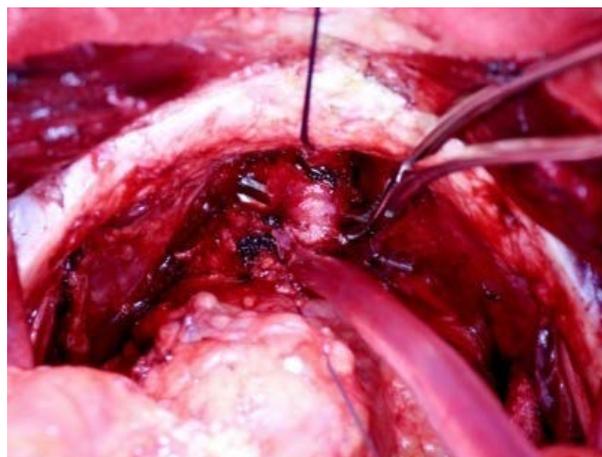


Рис. 2. Мобилизация уретры

Fig. 2. Urethral mobilization



Рис. 3. Пересечение уретры

Fig. 3. Urethral intersection

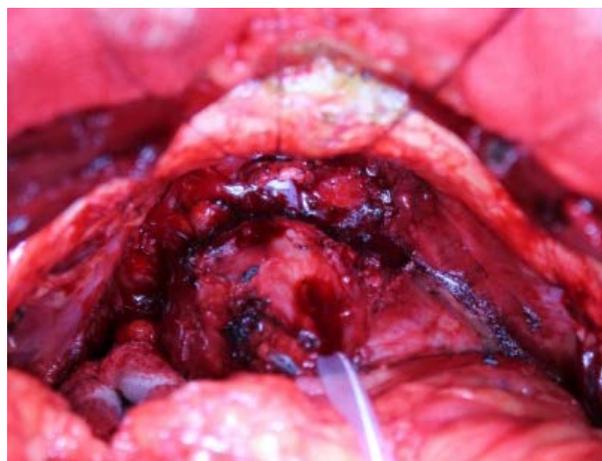


Рис. 4 Мобилизация предстательной железы

Fig. 4. Prostate mobilization

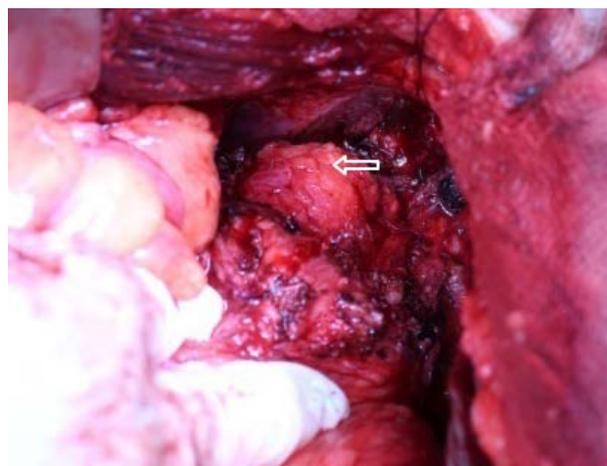


Рис. 5. Резекция прямой кишки

Fig. 5. Rectal resection

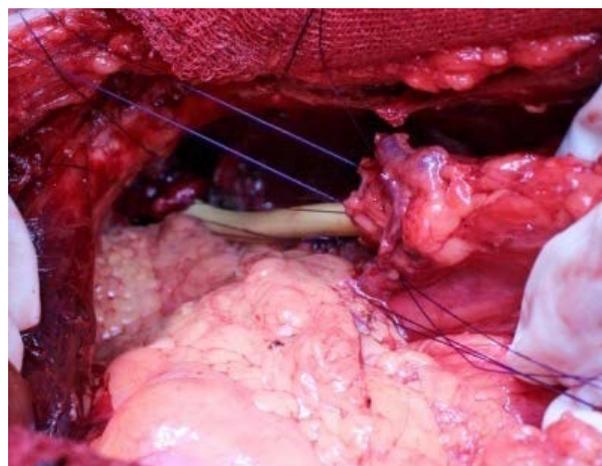


Рис. 6. Формирование везикоуретрального анастомоза

Fig. 6. Formation of vesicourethral anastomosis

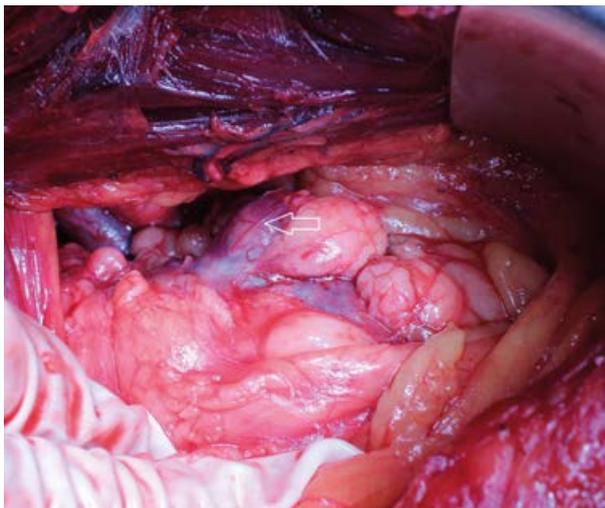


Рис. 7. Дистопированная правая почка с опухолью (опухоль указана стрелкой)

Fig. 7. Distopic right kidney with a tumour (the tumor is indicated by an arrow)

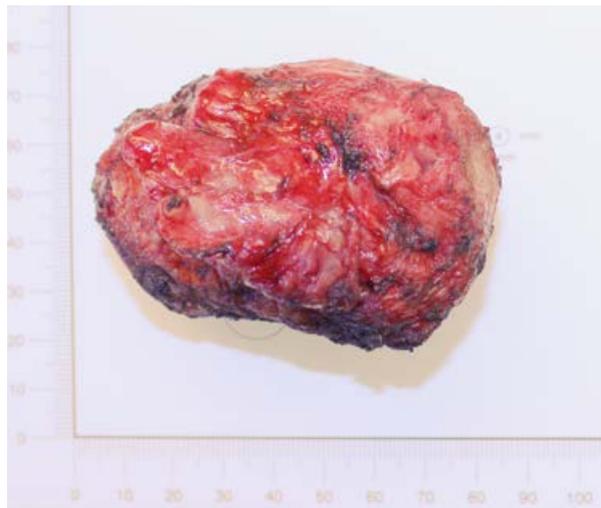


Рис. 8. Макропрепарат: предстательная железа с фрагментом стенки прямой кишки

Fig. 8. Gross specimen: the prostate with a fragment of the rectum wall



Рис. 9. Макропрепарат: предстательная железа на разрезе

Fig. 9. Gross specimen: the prostate in a cross section

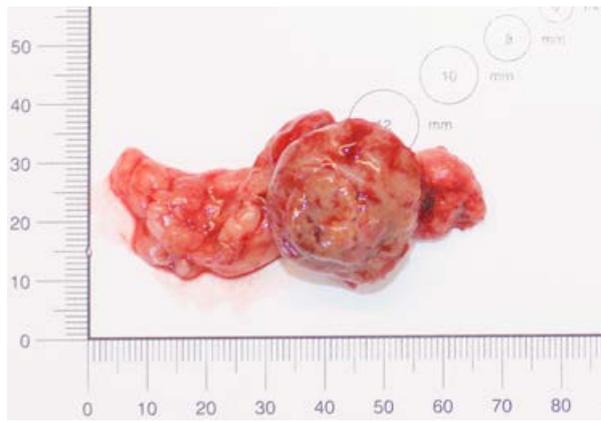


Рис. 10. Макропрепарат: опухоль правой почки

Fig. 10. Gross specimen: tumour of the right kidney

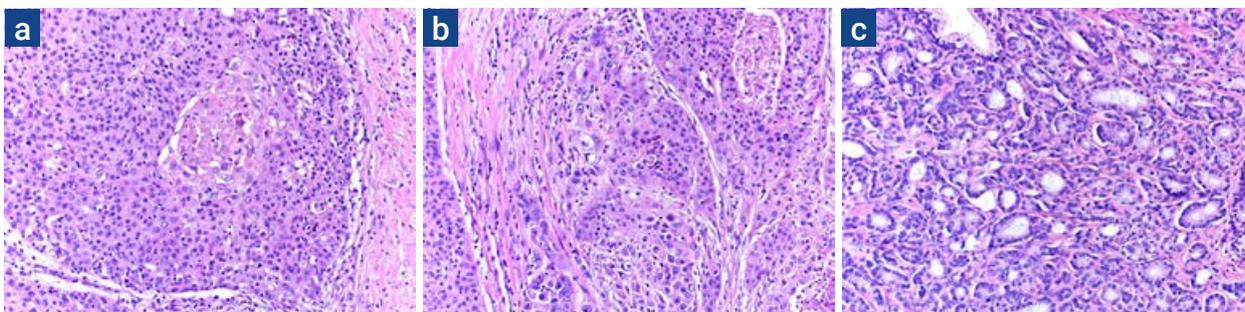


Рис. 11. Микропрепарат: a, b – плоскоклеточный компонент аденосквамозной карциномы; c – ацинарный железистый компонент опухоли

Fig. 11. Micropreparation: a, b – a squamous component of the adenosquamous carcinoma; c – acinar glandular component of the tumour

с прилежащей жировой клетчаткой (рис. 10). Капсула гладкая. На разрезе, в 0,2 см от края резекции – опухолевый узел размерами 1,9×2×1,6 см с четкими границами, желтовато-коричневый, с кровоизлияниями. Микроскопическая картина (рис. 11): аденосквамозная карцинома предстательной железы (плоскоклеточный и ацинарный железистый компоненты) с поражением периферической и центральной зон правой доли, очагами некроза, фокусами лимфоваскулярной и периневральной инвазии. Опухоль прорастает капсулу железы, инфильтрирует перипростатическую жировую ткань (по задней поверхности) и параректальную жировую клетчатку, врастает в мышечную оболочку фрагмента стенки прямой кишки. Окружающая ткань предстательной железы с картиной железисто-стромальной гиперплазии. Простатическая часть уретры и семенные пузырьки обычного строения. Менее 0,1 см от зоны коагуляционного повреждения края резекции по параректальной жировой клетчатке структуры рака. В остальных краях резекции (в том числе фрагмента стенки прямой кишки) опухолевого роста нет. В 31 исследованных лимфатических узлах метастазов нет. Опухоль почки – онкоцитомы правой почки. Опухоль подрастает к капсуле почки без инвазии в нее. В крае резекции опухолевого роста нет.

Послеоперационный период осложнился образованием лимфокисты в правой подвздошной области, по поводу чего выполнена пункция и дренирование лимфокисты на 11 сутки послеоперационного периода. По данным цисто-проктографии, выполненной на 9 сутки после операции при тугом заполнении мочевого пузыря водорастворимым рентгеноконтрастным веществом, определяется затек контраста по задней стенке

везикоуретрального анастомоза в незначительном количестве, при этом контурируется слизистая оболочка прямой кишки. Дренаж удален на 15 сутки. Пациент выписан на 16 сутки с уретральным катетером. Больной повторно обсужден на консилиуме с лучевым терапевтом и химиотерапевтом: принимая во внимание радикальный характер выполненного хирургического лечения, рекомендовано строгое динамическое наблюдение. Через месяц после операции пациенту выполнена контрольная цистография, при которой подтверждена герметичность везикоуретрального анастомоза. Уретральный катетер удален, восстановлено самостоятельное мочеиспускание, больной отмечал незначительное подтекание мочи: требовалось использование 1–3 прокладок в сутки. Через 2 месяца выполнена контрольная проктография, при которой распространения контрастного вещества за пределы прямой кишки не выявлено. Выполнена ликвидация разгрузочной колостомы, без осложнений, восстановлена дефекация. При контрольном исследовании данных за рецидив и прогрессирование опухолевого процесса не получено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АСК РПЖ является очень агрессивным подтипом РПЖ, слабо чувствительным к лучевой и химиотерапии. В подавляющем большинстве случаев, по данным литературы, на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы. В случае выявления локализованной формы заболевания хирургическое лечение позволяет добиться относительно удовлетворительных онкологических результатов.

### Участие авторов:

Крашенинников А.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, ассистенция на операциях, подготовка статьи. Техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Нюшко К.М. – концепция и дизайн исследования, обработка материала. Сбор, анализ и интерпретация данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Воробьев Н.В. – научное редактирование.

Мальцагова Х.Р. – ассистенция на операциях, написание текста, обработка материала.

Алексеев Б.Я. – научное редактирование.

Волченко Н.Н. – научное редактирование.

Бруслинская А.Б. – написание текста, обработка материала, подготовка иллюстраций.

Каприн А.Д. – научное редактирование.

### Authors contribution:

Aleksei A. Krashennikov – the concept and design of the study, writing text, processing material, assistant operations, preparing an article. Technical editing, bibliography, illustrations.

Kirill M. Nyushko – research concept and design, material processing. Collection, analysis and interpretation of data, assistant operations, article preparation.

Nikolai V. Vorobev – scientific editing.

Heda R. Maltzagova – assistant operations, writing text, processing material.

Boris Ya. Alekseev – scientific editing.

Nadezhda N. Volchenko – scientific editing.

Anna B. Bruslinskaya – writing text, processing material, preparing illustrations.

Andrei D. Kaprin – scientific editing.

**Список литературы**

1. Аполихин О. И., Сивков А. В., Чернышев И. В., Катибов М. И., Золотухин О. В., Шадеркин И. А. и др. Организация работы по улучшению клинических и экономических результатов медицинской помощи при раке предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2015;2(1):77–82. <http://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-1-77-82>
2. Костин А. А., Асратов А. Т., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Прогнозирование развития рака предстательной железы с помощью общих моделей дискриминантного анализа. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2015;3:67–74.
3. Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Рак предстательной железы. Принципы ранней диагностики. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016;4:68–76.
4. Асратов А. Т., Калпинский А. С., Тараки И. А., Самсонов Ю. В., Костин А. А. Рак предстательной железы с высоким исходным уровнем простатспецифического антигена после комбинированного лечения. Исследования и практика в медицине. 2017;4 (4):133–142. <http://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-14>
5. Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Рак предстательной железы в XXI веке. Обзор литературы. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2017;6 (30):106–113.
6. Mishra S., Goel H., Awasthi N., Puri A., Mahapatra R., Pal D. K. Primary adenosquamous carcinoma of the prostate: a rare aggressive tumor. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Feb;12 (1): e29–e31. <http://doi.org/10.1016/j.clgc.2013.08.006>
7. Bennett R. S., Edgerton E. O. Mixed prostatic carcinoma. *J Urol*. 1973 Nov;110(5):561–563. [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)60281-7](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)60281-7)
8. Little N. A., Wiener J. S., Walther P. J., Paulson D. F., Anderson E. E. Squamous cell carcinoma of the prostate: 2 cases of a rare malignancy and review of the literature. *J Urol*. 1993 Jan;149 (1):137–139. [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36024-x](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36024-x)
9. Mohan H., Bal A., Punia R. P. S., Bawa A. S. Squamous cell carcinoma of the prostate. *Int J Urol*. 2003 Feb;10 (2):114–146. <http://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2003.00580.x>
10. Parwani A. V., Kronz J. D., Genega E. M., Gaudin P., Chang S., Epstein J. I. Prostate carcinoma with squamous differentiation: an analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004 May;28 (5):651–657. <http://doi.org/10.1097/00000478-200405000-00014>
11. Wernert N., Goebels R., Bonkhoff H., Dhom G. Squamous cell carcinoma of the prostate. *Histopathology*. 1990;17 (4):339–344. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1990.tb00738.x>
12. Humphrey P. A. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology*. 2012;60 (1):59–74. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x>
13. Wang J., Wang F. W., Lagrange C. A., Hemstreet G. P. Clinical features and outcomes of 25 patients with primary adenosquamous cell carcinoma of the prostate. *Rare Tumors*. 2010 Sep 30;2 (3): e47.
14. Munoz F., Franco P., Ciammella P., Clerico M., Giudici M., Filippi A. R. et al. Squamous cell carcinoma of the prostate: long-term survival after combined chemo-radiation. *Radiat Oncol*. 2007 Apr 3;2:15. <http://doi.org/10.1186/1748-717X-2-15>
15. Moskovitz B., Munichor M., Bolkier M., Livne P. M. Squamous Cell Carcinoma of the Prostate. *Urol Int*. 1993;51 (3):181–183. <http://doi.org/10.1159/000282540>
16. Arva N. C., Das K. Diagnostic dilemmas of squamous differentiation in prostate carcinoma case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2011 May 31;6:46. <http://doi.org/10.1186/1746-1596-6-46>
17. Mazzucchelli R., Lopez-Beltran A., Cheng L., Scarpelli M., Kirkali Z., Montironi R. Rare and unusual histological variants of prostatic carcinoma: clinical significance. *BJU Int*. 2008 Nov;102 (10):1369–1374. <http://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08074.x>
18. Egilmez T., Bal N., Guvel S., Kilinc F., Ozkardes H. Adenosquamous carcinoma of the prostate. *Int J Urol*. 2005 Mar;12 (3):319–321. <http://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2005.01036.x>
19. Malik R. D., Dakwar G., Hardee M. E., Sanfilippo N. J., Rosenkrantz A. B., Taneja S. S. Squamous cell carcinoma of the prostate. *Rev Urol*. 2011;13 (1):56–60.

**References**

1. Apolikhin O. I., Sivkov A. V., Chernishov I. V., Katibov M. I., Zolotukhin O. V., Shaderkin I. A., et al. The organization works to improve the clinical and economic outcomes of care for prostate cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2015;2(1):77–82 (In Russian). <http://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-1-77-82>
2. Kostin A. A., Asratov A. T., Kulchenko N. G., Tolkahev A. O. Prediction of prostate cancer by the general discriminant analysis models. *RUDN Journal of Medicine*. 2015;3:67–74 (In Russian).
3. Kostin A. A., Kulchenko N. G., Tolkahev A. O. Prostate cancer. Principles of early diagnosis. *RUDN Journal of Medicine*. 2016;4:68–76 (In Russian).
4. Asratov A. T., Kalpinskiy A. S., Taraki I. A., Samsonov Yu. V., Kostin A. A. Prostate cancer with a high baseline psa level after combined treatment. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4 (4):133–142 (In Russian). <http://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-14>
5. Kulchenko N. G., Tolkahev A. O. Prostate cancer in the 21st century: a literature review. *Bulletin of Medical Institute «Reaviz»: Rehabilitation, Physician and Health*. 2017;6 (30):106–113 (In Russian).
6. Mishra S., Goel H., Awasthi N., Puri A., Mahapatra R., Pal D. K. Primary adenosquamous carcinoma of the prostate: a rare aggressive tumor. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Feb;12 (1): e29–e31. <http://doi.org/10.1016/j.clgc.2013.08.006>
7. Bennett R. S., Edgerton E. O. Mixed prostatic carcinoma. *J Urol*. 1973 Nov;110 (5):561–563. [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)60281-7](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)60281-7)
8. Little N. A., Wiener J. S., Walther P. J., Paulson D. F., Anderson E. E. Squamous cell carcinoma of the prostate: 2 cases of a rare malignancy and review of the literature. *J Urol*. 1993 Jan;149 (1):137–139. [http://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36024-x](http://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36024-x)
9. Mohan H., Bal A., Punia R. P. S., Bawa A. S. Squamous cell carcinoma of the prostate. *Int J Urol*. 2003 Feb;10 (2):114–146. <http://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2003.00580.x>

10. Parwani A. V., Kronz J. D., Genega E. M., Gaudin P., Chang S., Epstein J. I. Prostate carcinoma with squamous differentiation: an analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004 May;28(5):651–657. <http://doi.org/10.1097/00000478-200405000-00014>
11. Wernert N., Goebels R., Bonkhoff H., Dhom G. Squamous cell carcinoma of the prostate. *Histopathology.* 1990;17(4):339–344. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1990.tb00738.x>
12. Humphrey P. A. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology.* 2012;60(1):59–74. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x>
13. Wang J., Wang F. W., Lagrange C. A., Hemstreet G. P. Clinical features and outcomes of 25 patients with primary adenosquamous cell carcinoma of the prostate. *Rare Tumors.* 2010 Sep 30;2(3): e47.
14. Munoz F., Franco P., Ciammella P., Clerico M., Giudici M., Filippi A. R. et al. Squamous cell carcinoma of the prostate: long-term survival after combined chemo-radiation. *Radiat Oncol.* 2007 Apr 3;2:15. <http://doi.org/10.1186/1748-717X-2-15>
15. Moskovitz B., Munichor M., Bolkier M., Livne P. M. Squamous Cell Carcinoma of the Prostate. *Urol Int.* 1993;51(3):181–183. <http://doi.org/10.1159/000282540>
16. Arva N. C., Das K. Diagnostic dilemmas of squamous differentiation in prostate carcinoma case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2011 May 31;6:46. <http://doi.org/10.1186/1746-1596-6-46>
17. Mazzucchelli R., Lopez-Beltran A., Cheng L., Scarpelli M., Kirkali Z., Montironi R. Rare and unusual histological variants of prostatic carcinoma: clinical significance. *BJU Int.* 2008 Nov;102(10):1369–1374. <http://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08074.x>
18. Egilmez T., Bal N., Guvel S., Kilinc F., Ozkardes H. Adenosquamous carcinoma of the prostate. *Int J Urol.* 2005 Mar;12(3):319–321. <http://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2005.01036.x>
19. Malik R. D., Dakwar G., Hardee M. E., Sanfilippo N. J., Rosenkrantz A. B., Taneja S. S. Squamous cell carcinoma of the prostate. *Rev Urol.* 2011;13(1):56–60.

#### Информация об авторах:

Крашенинников Алексей Артурович\* – младший научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>, SPIN: 9395-1160

Нюшко Кирилл Михайлович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>, SPIN: 7162-5527

Воробьев Николай Владимирович – к.м.н., руководитель отделения онкоурологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. SPIN: 3426-9843

Мальцагова Хета Рамзановна – аспирант отделения онкогинекологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

Алексеев Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>, SPIN: 4692-5705

Волченко Надежда Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>

Бруслинская Анна Борисовна – врач-патологоанатом отдела онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853

#### Information about authors:

Aleksei A. Krashennnikov\* – Junior Researcher, Department of Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>, SPIN: 9395-1160

Kirill M. Nyushko – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>, SPIN: 7162-5527

Nikolai V. Vorobev – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre, Moscow, Russian Federation. SPIN: 3426-9843

Heda R. Maltzagova – Graduate Student, Department of Oncogynecology, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre, Moscow, Russian Federation.

Boris Ya. Alekseev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>, SPIN: 4692-5705

Nadezhda N. Volchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncomorphology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0421-4172>

Anna B. Bruslinskaya – Pathologist, Department of Oncomorphology, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre, Moscow, Russian Federation.

Andrei D. Kaprin – Dr. Sci. (Med.), Academician of RAS, general director of National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN: 1759-8101, ResearcherID: K-1445-2014, Scopus Author ID: 6602709853



## ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПОЧКИ

Н.Г. Кульченко

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,  
117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

### РЕЗЮМЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) часто встречается в 3,9% среди онкологических заболеваний. В России, в 2018 г. было зарегистрировано 24 291 новых случаев заболевания ПКР, а в США – 63 990. Наиболее распространенным подходом к лечению ПКР ранней стадии – это радикальная нефрэктомия, или резекция почки. В этой статье представлен клинический случай успешного хирургического лечения локализованного ПКР T3aN0M0 у мужчины 65 лет. Через 8 недель после резекции почки биохимические показатели крови и скорость клубочковой фильтрации достоверно не отличались от исходных значений ( $p > 0,05$ ). При контрольной КТ брюшной полости и забрюшинного пространства (через 12 недель) увеличенных регионарных, парааортальных и паракавадных лимфатических узлов не выявлено. Резекция почки является альтернативным хирургическим лечением локализованных форм ПКР, так как обеспечивает максимальную сохранность органа. Резекцию почки следует предпочитать нефрэктомии (когда это технически и стратегически возможно), поскольку данный вид вмешательства обеспечивает лучшее сохранение функции почек, не увеличивая риск послеоперационных осложнений.

### Ключевые слова:

почечно-клеточный рак, резекция почки, функция почки, компьютерная томография почки, малоинвазивное хирургическое лечение, скорость клубочковой фильтрации

### Для корреспонденции:

Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация.

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

E-mail: [kle-kni@mail.ru](mailto:kle-kni@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871

**Информация о финансировании:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Кульченко Н.Г. Лечение локализованного рака почки. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(1):69-75. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-6>

Статья поступила 07.09.2019, принята к печати 01.02.2020, опубликована 10.03.2020

## TREATMENT OF LOCALIZED RENAL CANCER

**Nina G. Kulchenko**

---

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University),  
6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation

### ABSTRACT

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for 3.9 % of all cancers. In 2018, 24,291 and 63,990 new cases of RCC were recorded in Russia and the US, respectively. The most common approach to early stage RCC treatment consists in either radical or partial nephrectomy. This article presents a clinical case of the successful treatment of a localized renal cell carcinoma T3aN0M0 in a 65-year-old man. 8 weeks after the performed kidney resection, the biochemical blood parameters and glomerular filtration rate did not significantly differ from the initial values ( $p > 0.05$ ). A control CT examination of the abdominal cavity and the retroperitoneal space (after 12 weeks) detected no enlarged regional, paraaortic and paracanal lymph nodes. Partial nephrectomy is considered to be an alternative surgical treatment of localized RCC forms due to its potential for maximal organ preservation. Partial nephrectomy should be a method of choice in cases where it is technically and strategically feasible, since this type of surgical intervention provides for a better preservation of renal function under a lower risk of postoperative complications.

### Keywords:

renal cell carcinoma, partial nephrectomy, kidney function, computed tomography, minimally invasive surgery, glomerular filtration rate

---

### For correspondence:

Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), Urologist, Senior Lecturer, Department of Histology, Cytology and Embryology, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation.

Address: 6 Miklukho-Maklaja str., Moscow 117198, Russian Federation

E-mail: [kle-kni@mail.ru](mailto:kle-kni@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

SPIN: 1899-7871

**Information about funding:** no funding of this work has been held.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Kulchenko N.G. Treatment of localized renal cancer. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(1):69-75. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-6>

---

Статья поступила 07.09.2019, принята к печати 01.02.2020, опубликована 10.03.2020

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает двенадцатое место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире [1, 2]. В Европе ежегодно диагностируются более 100 000 пациентов с ПКР [3]. В России в 2018 г. был зарегистрирован 24 291 новый случай заболевания ПКР (на 6% выше по сравнению с 2015 годом) [4], а в США – 63 990 [5]. Частота ПКР ежегодно увеличивается, что связано с расширением возможности визуализации данной нозологии. Приблизительно 70% ПКР представлены локализованными опухолями [6].

Наиболее распространенный подход к лечению ПКР – радикальная нефрэктомия или резекция почки [4, 7]. Согласно международным рекомендациям, у пациентов с выявленным ПКР стадии T1 a, и объемом опухоли <4 см показана нефросберегающая операция – резекция почки [8]. При T1b (4–7 см) – в зависимости от локализации опухоли показана или резекция почки, или радикальная нефрэктомия [8]. Несколько исследований, в том числе и популяционных, продемонстрировали активную тенденцию тактики лечения ПКР при T1 в сторону органосохраняющих операций, т. е. в пользу резекции почки, с сохранением радикальности операции [9–12].

Многолетний опыт наблюдения А. Shvero и соавт. показал, что выполнение органосохраняющей операции в объеме резекция почки при ПКР стадии T3a достоверно не увеличивает риск развития местного рецидива ( $p = 0,978$ ) и прогрессирования метастазов ( $p = 0,972$ ) по сравнению с выполненной радикальной нефрэктомией у аналогичной категории пациентов [13].

По данным W. K. Lau et al., при длительном наблюдении пациентов с ПКР (126 человек с резекцией почки и 130 после радикальной нефрэктомии) достоверной разницы по критерию пятилетней выживаемости между группами не было получено [14]. Так, через пять лет наблюдения после операции в первой группе было 97 (77%) человек, во второй – 103 (70%) (OR 0,96; 95% доверительный интервал 0,52–1,74;  $p = 0,88$ ). Также не было зарегистрировано достоверной разницы безрецидивной пятилетней выживаемости между наблюдаемыми группами (OR 1,33; 95% доверительный интервал 0,30–5,95;  $p = 0,71$ ) [14]. Поэтому резекция почки является приоритетной операцией при ранней стадии ПКР.

Позже Н. Van Poppel et al. провели проспективное рандомизированное исследование, в котором

оценивали десятилетнюю выживаемость больных с ПКР  $\leq 5$  см после резекции почки и радикальном удалении ее, с нормальной контралатеральной почкой [15]. Результаты этого исследования показали, что пациенты, которым рандомизировано была выполнена резекция, имели достоверно лучшую десятилетнюю выживаемость по сравнению с теми, кто перенес радикальную нефрэктомию: 81,1% против 75,7% (OR 1,51;  $p = 0,02$ ) [15].

Учитывая, что органосохраняющие операции при локализованном ПКР минимизируют хирургические осложнения в раннем послеоперационном периоде, приоритетное значение имеет безрецидивная выживаемость и качество жизни в поздние сроки.

В этой статье представлено клиническое наблюдение пациента с нестандартным лечением локализованного ПКР.

### Клиническое наблюдение

У пациента А., 65 лет, при плановом обследовании в поликлинике при УЗИ было выявлено опухолевое образование правой почки: в паренхиме правой почки в области нижнего полюса визуализируется округлое образование размером 29×28×29 мм с неровными контурами, гетерогенной структуры, с мелкими анэхогенными жидкостными включениями. Почечный синус эхографически интактен. Кровоток в почечной ножке сохранен, без признаков опухолевого тромбоза. Лимфоузлы по ходу почечных сосудов не визуализируются. Левая почка, надпочечники без эхографических изменений.

Опухоль почки была подтверждена при компьютерной томографии: в нижнем сегменте правой почки в области латерального контура определялось объемное образование неправильной формы (рис. 1) неоднородной кистозно-солидной структуры, которое неравномерно накапливало контрастный препарат (рис. 2), размерами 22×16 мм. Опухоль занимала периферические отделы паренхимы на 1/3 толщины, деформировала наружный контур почки (рис. 3). Признаков вовлечения структур чашечно-лоханочной системы нет. Парааортальные и паракаваальные лимфатические узлы не увеличены.

Учитывая характер и распространенность опухолевого процесса, было решено выполнить хирургическое лечение. При интраоперационной ревизии околопочечной клетчатки увеличенные регионар-

ные лимфоузлы не были выявлены. Поэтому, учитывая клинические данные, размер опухоли и сохранную функцию контрлатеральной почки, пациенту А. решено было выполнить резекцию правой почки. Гистологическое заключение: папиллярный почечно-клеточный рак 2 типа G2 с единичным фокусом начала выхода в окружающую клетчатку. В ткани почки, в краях резекции опухолевого роста нет. Таким образом, на основании гистологического заключения пациенту А. установлен основной диагноз: рак правой почки 3 стадии (T3 aN0M0).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжени-

ем. Динамика биохимических показателей крови представлена на рисунке 4. В раннем послеоперационном периоде было зарегистрировано снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение уровня мочевины в сыворотке крови без ухудшения общего самочувствия пациента. По сравнению с исходными значениями (до операции) разница этих показателей не носила достоверный характер ( $p > 0,05$ ). После 8 недель наблюдения биохимические показатели крови и фильтрационной функции почки достигли исходных значений. При контрольной КТ брюшной полости и забрюшинного пространства (через

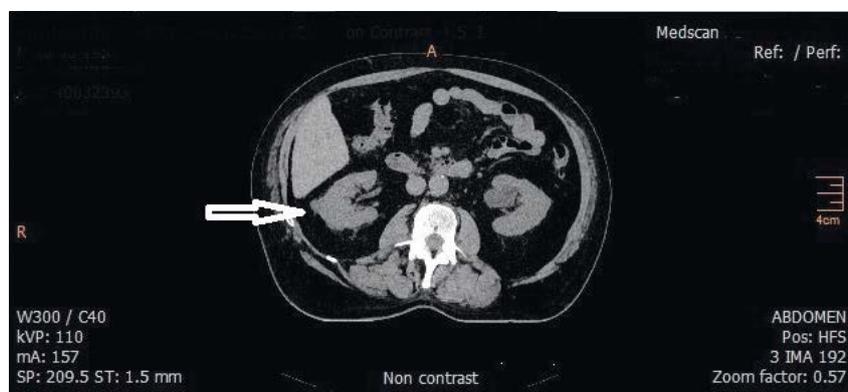


Рис. 1. Компьютерная томография пациента А., 65 лет (горизонтальный срез). Опухоль правой почки, без контрастного усиления

Fig. 1. Computed tomography of patient A., 65 years old (horizontal section). Tumour of the right kidney, without contrast enhancement

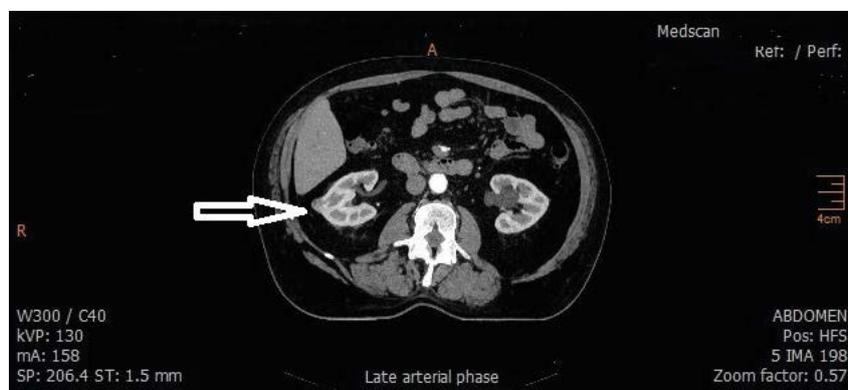


Рис. 2. Компьютерная томография пациента А., 65 лет (горизонтальный срез). Опухоль правой почки неравномерно накапливает контраст

Fig. 2. Computed tomography of patient A., 65 years old (horizontal section). The tumour of the right kidney accumulates contrast unevenly



Рис. 3. Компьютерная томография (с контрастированием) пациента А., 65 лет (фронтальный срез). Опухоль правой почки

Fig. 3. Computed tomography (with contrast) of patient A., 65 years old (frontal section). Tumour of the right kidney

12 недель наблюдения) увеличенных регионарных, парааортальных и параковальных лимфатических узлов не выявлено.

Большинство авторов позиционируют малоинвазивное хирургическое лечение при ранних стадиях ПКР. Резекция почки для клинической стадии ПКР Т3 является спорным вопросом. Однако в литературе стали появляться единичные публикации о выполнении органосохраняющей операции при третьей стадии ПКР, особенно при объеме опухоли < 4 см [13, 16]. R. Bertolo и соавт. для достижения радикальности и оптимального локального контроля края резекции использовали робот-ассистированную резекцию почки при ПКР Т3 а (24 случая наблюдения) [16]. При медиане наблюдения 30 месяцев лишь у 2 (8,3%) пациентов был зарегистрирован рецидив заболевания и у 1 (4,1%) были выявлены метастазы [16].

Исследователей также беспокоит вопрос о сохранности фильтрационной и выделительной функции почек после хирургического вмешательства. Так, W. C. Huang et al. сообщили о значительно более низкой вероятности развития хронической болезни почек после органосохраняющего вмешательства по сравнению с пациентами, перенесшими нефрэктомия: 80,0% против 35,0% соответственно ( $p < 0,001$ ) [7]. J. Y. An et al. сравнивали результаты резекции почки и радикальной нефрэктомии у пациентов 65 лет и старше при ПКР Т1–Т2. Авторы анализировали общую и безрецидивную выживаемость, функциональную сохранность почек. Медиана наблюдения составила 36 месяцев. Достоверной разницы по первым двум критериям исследователи не зафиксировали. Однако скорость клубочковой фильтрации

была достоверно лучше в группе пациентов с органосохраняющей операцией (резекция почки) по сравнению с радикальной нефрэктомией (59,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> против 42,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) [17].

В систематическом обзоре и метаанализе 31 729 и 9281 пациентов, получавших хирургическое лечение радикальной нефрэктомией и резекцией почки, было показано, что пациенты второй группы имели достоверно более низкий риск развития хронической болезни почек III–V стадии (OR 0,39, 95% доверительный интервал 0,33–0,47) [9]. Недавний метаанализ, сфокусированный на локализованном ПКР > 4 см, продемонстрировал аналогичные результаты [18]. По мнению A. Shvero и соавт., резекцию почки можно рассматривать как возможный вид хирургического лечения ПКР Т3 а, так как такой тактический подход позволяет снизить развитие хронической болезни почек в послеоперационном периоде [13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резекция почки является альтернативным хирургическим лечением локализованных форм ПКР, так как обеспечивает максимальную сохранность органа. Ввиду своей малой инвазивности и возможности лапароскопического исполнения резекцию почки возможно выполнять у пациентов пожилого возраста. Резекцию почки следует предпочитать нефрэктомии (когда это технически и стратегически возможно), поскольку данный вид вмешательства обеспечивает лучшее сохранение функции почек, не увеличивая риск послеоперационных осложнений.

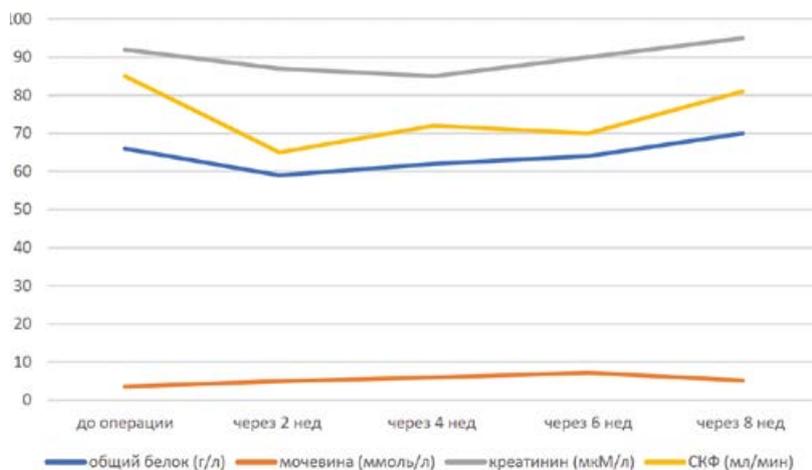


Рис. 4. Динамика биохимических показателей крови пациента А., 65 лет

Fig. 4. Dynamics of the blood biochemical parameters, patient A., 65 years old

#### Участие автора:

Кульченко Н.Г. – наблюдение за пациентом, написание статьи, подготовка рисунков, составление библиографического списка, техническое редактирование.

#### Authors contribution:

Nina G. Kulchenko – observation of a patient, writing an article, preparing drawings, compiling a bibliographic list, technical editing.

#### Список литературы/References

1. Сафронова Е. Ю., Ньюшко К. М., Алексеев Б. Я., Калпинский А. С., Поляков В. А., Каприн А. Д. Способы осуществления гемостаза при выполнении резекции почки. Исследования и практика в медицине. 2016;3(1):58–65 [Safronova E.Yu., Nushko K. M., Alekseev B. Ya., Kalpinskiy A. S., Polyakov V. A., Kaprin A. D. Methods of performing of hemostasis during kidney resection. Research and Practical Medicine Journal. 2016;3(1):58–65 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-1-8>
2. Kriegmair M. C., Bertolo R., Karakiewicz P. I., Leibovich B. C., Ljungberg B., Mir M. C., et al. Systematic Review of the Management of Local Kidney Cancer Relapse. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(6):512–523. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.06.007>
3. Minervini A., Campi R., Mari A., Antonelli A. Re: Renal Cancer Surgery for Patients Without Preexisting Chronic Kidney Disease: Is There a Survival Benefit for Partial Nephrectomy? *European Urology.* 2019 May;76(3):407–408. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.05.021>
4. Алексеев Б. Я., Калпинский А. С., Тараки И. А., Мухомедьярова А. А., Ньюшко К. М., Воробьев Н. В. и др. Возможности органосберегающего лечения больных с множественными опухолями почек. Исследования и практика в медицине. 2017;4(2):54–60 [Alekseev B. Ya., Kalpinskiy A. S., Taraki I. A., Mukhomed'yarova A. A., Nyushko K. M., Vorobyev N. V., et al. Possibilities of organ-preserving treatment of patients with multiple renal tumors. Research and Practical Medicine Journal. 2017;4(2):54–60 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-2-7>
5. Porta C., Cosmai L., Leibovich B. C., Powles T., Gallieni M., Bex A. The adjuvant treatment of kidney cancer: a multidisciplinary outlook. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jul;15(7):423–433. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0131-x>
6. Lam J. S., Leppert J. T., Figlin R. A., Belldegrun A. S. Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Current Urology Reports.* 2005;6(1):7–18. <https://doi.org/10.1007/s11934-005-0062-x>
7. Huang W. C., Levey A. S., Serio A. M., Snyder M., Vickers A. J., Raj G. V., et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006 Sep;7(9):735–740. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70803-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70803-8)
8. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *European Urology.* 2015;67(5):913–924. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.005>
9. Kim S. P., Thompson R. H., Boorjian S. A., Weight C. J., Han L. C., Murad M. H., et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2012 Jul;188(1):51–57. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.03.006>
10. Smaldone M. C., Kutikov A., Egleston B., Simhan J., Canter D. J., Teper E., et al. Assessing performance trends in laparoscopic nephrectomy and nephron-sparing surgery for localized renal tumors. *Urology.* 2012 Aug;80(2):286–291. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.02.067>
11. Andrews J. R., Atwell T., Schmit G., Lohse C. M., Kurup A. N., Weisbrod A., et al. Oncologic Outcomes Following Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses. *Eur Urol.* 2019 Aug;76(2):244–251. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.026>
12. Kane C. J., Mallin K., Ritchey J., Cooperberg M. R., Carroll P. R. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2008 Jul;113(1):78–83. <https://doi.org/10.1002/cncr.23518>
13. Shvero A., Nativ O., Abu-Ghanem Y., Zilberman D., Zaher B., Levitt M., et al. Oncologic Outcomes of Partial Nephrectomy for Stage T3a Renal Cell Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(3):e613–e617. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.10.016>
14. Lau W. K., Blute M. L., Weaver A. L., Torres V. E., Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000 Dec;75(12):1236–1242. <https://doi.org/10.4065/75.12.1236>
15. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W., Matveev V., Bono A., Borkowski A., et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011 Apr;59(4):543–552. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.013>
16. Bertolo R., Garisto J., Sagalovich D., Dagenais J., Agudelo J., Kaouk J. Achieving tumour control when suspecting sinus fat involvement during robot-assisted partial nephrectomy: step-by-step. *BJU International.* 2019;123(3):548–556. <https://doi.org/10.1111/bju.14552>

17. An J. Y., Ball M. W., Gorin M. A., Hong J. J., Johnson M. H., Pavlovich C. P., et al. Partial vs Radical Nephrectomy for T1-T2 Renal Masses in the Elderly: Comparison of Complications, Renal Function, and Oncologic Outcomes. *Urology*. 2017 Feb;100:151–157. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.10.047>

18. Mir M. C., Derweesh I., Porpiglia F., Zargar H., Mottrie A., Autorino R. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2017;71(4):606–617. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.06.005>

---

#### Информация об авторах:

Кульченко Нина Геннадьевна – к.м.н., врач-уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФGAOY BO «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871

#### Information about authors:

Nina G. Kulchenko – Cand. Sci. (Med.), Urologist, Senior Lecturer, Department of Histology, Cytology and Embryology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>, SPIN: 1899-7871

## ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО МОНОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА (ОМЛ-М5а) У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О.И. Кит, Н.К. Гуськова\*, О.Н. Селютина, В.В. Дмитриева, И.А. Новикова,  
И.С. Торпуджян, В.Р. Захарченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

### РЕЗЮМЕ

Целью работы явилась оценка значимости изучения особенностей клинико-лабораторных показателей в диагностике острого моноцитарного лейкоза у детей на основании анализа клинического случая. В статье продемонстрированы особенности дифференциальной диагностики ОМЛ М5а с другими вариантами острого миелолейкоза. По результатам гематологического, морфологического, цитофлуориметрического исследований образцов крови и костного мозга установлен диагноз острый миелолейкоз. Морфологические и фенотипические характеристики бластных клеток не являлись исчерпывающими для установления варианта ОМЛ. Но всесторонний анализ экспрессируемых CD-антигенов позволил установить острый моноцитарный лейкоз, что подтвердилось впоследствии цитохимическим исследованием. Таким образом, пациенту в кратчайшие сроки установлен клинический диагноз, что важно с учетом инициального гиперлейкоцитоза и развитием на этом фоне жизнеугрожающих осложнений, связанных с лейкостазом в легких и ЦНС, нарастающей тяжести состояния ребенка, требующих незамедлительного начала лечения. В анализируемом случае определяющими для начала специфической терапии послужили клинические проявления основного заболевания и результаты проточной цитофлуориметрии.

### Ключевые слова:

острый моноцитарный лейкоз, острый миелолейкоз, CD-антигены, морфологические и фенотипические характеристики, цитохимическое исследование, инициальный гиперлейкоцитоз, проточная цитофлуориметрия

### Для корреспонденции:

Гуськова Наиля Катиловна – к.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63.

E-mail: [guskova.nailya@mail.ru](mailto:guskova.nailya@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>

SPIN: 5407-6285

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Для цитирования:

Кит О.И., Гуськова Н.К., Селютина О.Н., Дмитриева В.В., Новикова И.А., Торпуджян И.С., Захарченко В.Р. Особенности дифференциальной диагностики острого моноцитарного лейкоза (ОМЛ-М5а) у детей на примере клинического случая. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(1):76-83. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-7>

Статья поступила 07.11.2019, принята к печати 01.02.2020, опубликована 10.03.2020

## FEATURES OF A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PEDIATRIC ACUTE MONOCYTTIC LEUKEMIA (AML-M5a) ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

Oleg I. Kit, Nailya K. Guskova\*, Olesya N. Selyutina, Victoriya V. Dmitrieva, Inna A. Novikova, Isabela S. Torpujyan, Victoriya R. Zakharchenko

National Medical Research Centre for Oncology,  
63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

### ABSTRACT

The aim of this work was to assess the significance of investigating clinical and laboratory parameters for diagnosing acute monocytic leukemia in children on the basis of a clinical case. The article demonstrates specific features of differentiating AML M5a from other forms of acute myeloid leukemia. According to the results of hematological, morphological and cytofluorimetric studies of blood and bone marrow samples, the diagnosis of acute myeloid leukemia was established. The morphological and phenotypic characteristics of blast cells hampered the diagnosis of an AML form. However, a comprehensive analysis of the expressed CD antigens allowed acute monocytic leukemia to be identified, which diagnosis was subsequently confirmed by a cytochemical study. Thus, the clinical diagnosis was established over a short period of time. This was of importance given the rising severity of the patient's condition requiring immediate treatment, the initial hyperleukocytosis and the development of life-threatening complications associated with leukostasis in the lungs and the central nervous system. In the presented case, the clinical manifestations of the underlying disease and the results of flow cytofluorimetry were determining factors in initiating timely specific therapy.

### Keywords:

acute monocytic leukemia, acute myeloid leukemia, CD antigens, morphological and phenotypic characteristics, cytochemical studies, initial hyperleukocytosis, flow cytofluorimetry

### For correspondence:

Nailya K. Guskova – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: [guskova.nailya@mail.ru](mailto:guskova.nailya@mail.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>

SPIN: 5407-6285

**Information about funding:** no funding of this work has been held.

**Conflict of interest:** authors report no conflict of interest.

### For citation:

Kit O.I., Guskova N.K., Selyutina O.N., Dmitrieva V.V., Novikova I.A., Torpujyan I.S., Zakharchenko V.R. Features of a differential diagnosis of pediatric acute monocytic leukemia (AML-M5a) on the example of a clinical case. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(1):76-83. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-7>

## ВВЕДЕНИЕ

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу неопластических миелопролиферативных заболеваний, при которых происходит злокачественная трансформация аномально дифференцированных, длительно живущих клеток – предшественниц миелоидного ряда с повышенной способностью к самовосстановлению и диссеминации, что приводит к замещению нормальных клеток костного мозга опухолевыми, а также появлением большого количества трансформированных бластов в циркулирующей крови [1]. Согласно франко-американско-британской (FAB) классификации существует 8 вариантов острых миелоидных лейкозов: острый миелобластный с минимальной дифференцировкой (M0) составляет менее 5% всех случаев; острый миелобластный без созревания (M1) – 15–20%; с признаками созревания (M2) – 20–30%; острый промиелоцитарный лейкоз (M3) – 10–15% случаев, острый миеломоноцитарный лейкоз (M4) – 20–25%, острый моноцитарный лейкоз (M5) – 5–10%, острый эритроидный лейкоз (M6) – менее 5%, острый мегакариоцитарный лейкоз (M7) – 3–10% [2–4].

На долю ОМЛ приходится 14–25% всех острых лейкозов детского возраста. Использование новейших методов диагностики и лечения на ранних этапах заболевания позволило достичь 5-летней бессобытийной выживаемости у 50–63% детей с ОМЛ по многочисленным данным мультицентровых исследований [5]. Тем не менее тенденция к росту заболеваемости лейкемией у детей сохраняется. Участились случаи поздней диагностики заболевания в связи с биологической неоднородностью лейкозной популяции, неспецифичностью первичных симптомов, которые часто маскируются под другие патологические состояния [6], а также с низкой онкологической настороженностью среди врачей и поздней обращаемостью родителей [7]. В этой связи актуален вопрос своевременной диагностики заболевания, как фактора, способствующего более раннему началу лечения.

Целью работы является оценка значимости изучения особенностей клинико-лабораторных показателей для диагностики острого моноцитарного лейкоза у детей на основании анализа клинического случая.

## Описание клинического случая

Пациент К., 2-х лет. Поступил в РНИОИ 13.03.2019 г. с жалобами на выраженную слабость, вялость, снижение аппетита, повышение температуры тела. Объективные данные при поступлении: общее состояние пациента крайне тяжелое, обусловленное основным заболеванием, интоксикационным и гиперпластическим синдромами. Температура тела 39 °С, увеличение лимфатических узлов шейно-надключичных аксиллярных, паховых групп, увеличение селезенки +6 см от края реберной дуги, кожный геморрагический синдром в виде множественных петехий, гематом. В целях установления диагноза выполнены общеклинический анализ крови (Sysmex XE 2100, Япония), морфологическое исследование костного мозга с использованием программно-аппаратного комплекса (Bio Vision; Micros, Австрия), иммунофенотипирование костного мозга методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (Navios 10/3, Beckman Coulter, США). Для исследования были взяты клетки нативного костного мозга в растворе антикоагулянта ЭДТА. Исследуемая панель включала комбинацию моноклональных антител: CD34, CD13, CD33, CD19, CD41, CD61, CD64, CD7, CD14, CD15, CD4, CD56, CD11b, CD117, CD38, HLA-DR, внутриклеточная МПО. Дополнительно исследовались лимфоидные маркеры CD79a и CD3 в цитоплазме, CD22, CD7, CD2.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования периферической крови пациента выявили гиперлейкоцитоз (WBC –  $111,49 \times 10^9/l$ ), микроцитарную гипохромную анемию средней степени тяжести (RBC –  $3,19 \times 10^{12}/l$ , HGB < 90 g/l, MCV < 80 fl, MCH < 27 pg), тромбоцитопению (PLT <  $150,0 \times 10^9/l$ ) (рис.1, а и б). По данным автоматического счета лейкоцитарной формулы отмечается высокий процент моноцитов (87,5%), наличие активированных лимфоцитов (Other) – 5,0%, стволовых клеток-предшественников (Area) – 0,30%, аномальные флаги, указывающие на патологию лейкоцитов.

Указанные изменения наглядно отображены на лейкоцитарной скеттограмме пациента (схеме трехмерного распределения лейкоцитов), характеризующейся замещением областей распределения нормальных клеточных аналогов серой зоной, представленной бластными клетками (рис. 2, а и б).

Данные гематологического анализатора послужили основанием для морфологического исследования мазков крови и микроскопического подсчета лейкоцитарной формулы с целью изучения лейкоэмического клона клеток, дифференцируемого анализатором как моноциты. По результатам этого анализа 87% составили крупные и среднего размера клетки с характерной бластной структурой ядра, 1% – миелоциты, 1% – сегментоядерные нейтрофилы, 11% – лимфоциты, нормоциты – 3–4 на 100 лейкоцитов, СОЭ – 45 мм/час. Таким образом, гематологиче-

ская картина в момент диагностирования процесса сопровождалась гиперлейкоцитозом с бластозом, микроцитарной анемией гипохромного типа средней степени тяжести, тромбоцитопенией.

При морфологическом исследовании костного мозга установлена гиперклеточность, резкое угнетение эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков кроветворения, тотальная метаплазия костного мозга бластными клеточными элементами (93,8%). Большая часть бластных клеток характеризовалась крупным размером,

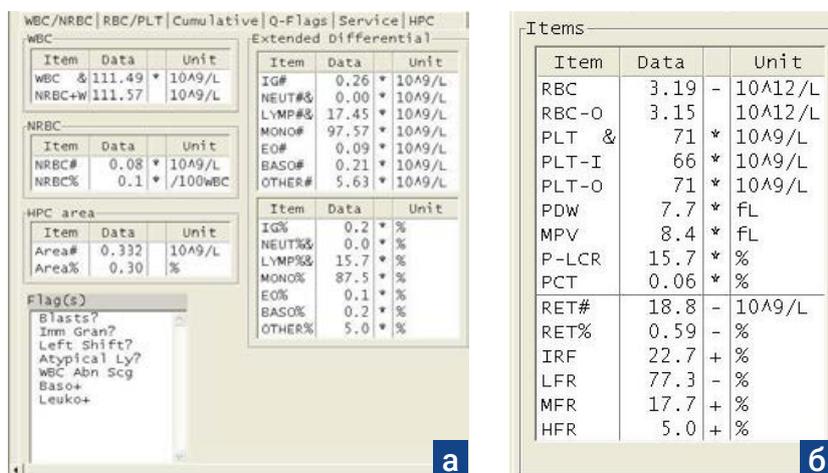


Рис. 1. Результаты исследования лейкоцитарного (а) и эритроидного (б) звеньев периферической крови (Sysmex XE 2100)

Fig. 1. Examination of leukocyte (a) and erythroid (b) components in the peripheral blood (Sysmex XE 2100)

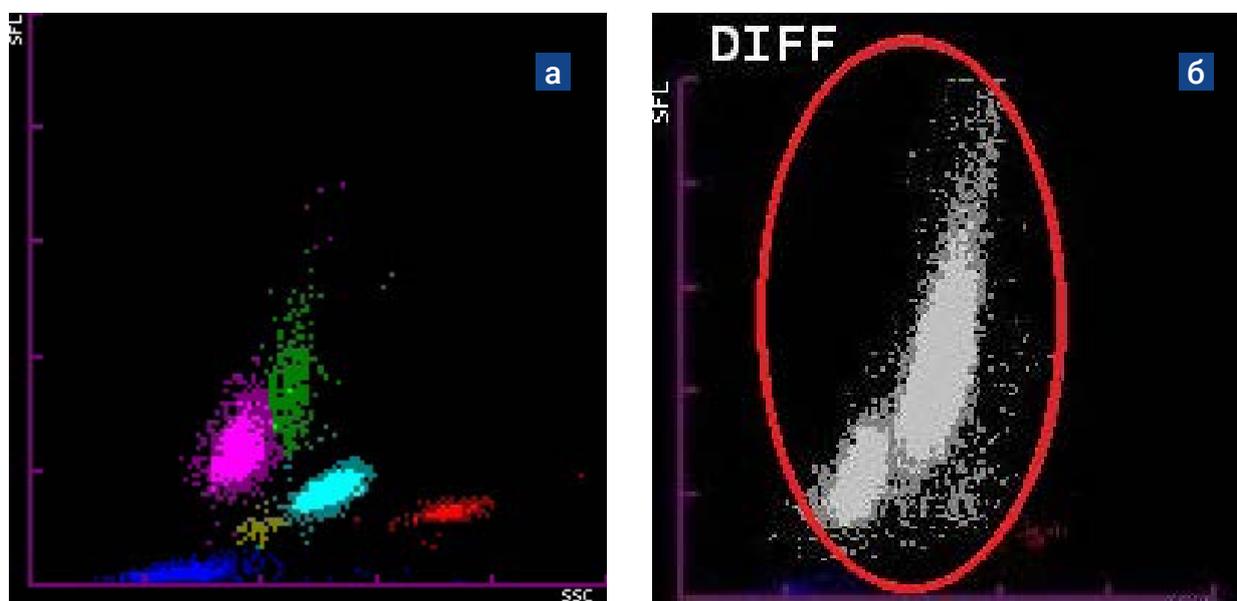


Рис. 2. WBC – скетогамма (Sysmex XE 2100): а – норма, б – у больного

Примечание. Цветом обозначены области распределения нормальных клеточных аналогов: розово-фиолетовый – лимфоциты, зеленый – моноциты, бирюзовый – нейтрофилы, красный – эозинофилы, синий – клеточный детрит.

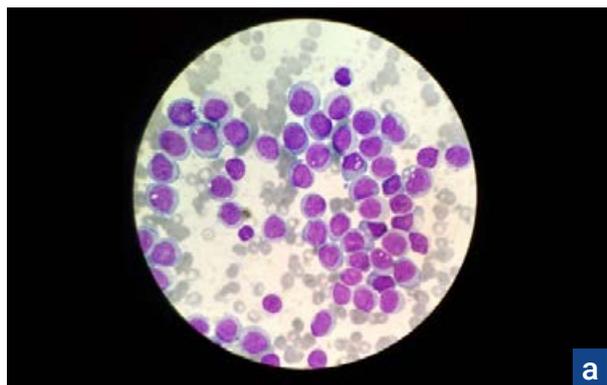
Fig. 2. WBC – sketogram (Sysmex XE 2100): а – norm, б – in the patient

Note: The distribution areas of normal cellular analogues are indicated by the following colours: pink-violet – lymphocytes, green – monocytes, turquoise – neutrophils, red – eosinophils, blue – cell detritus.

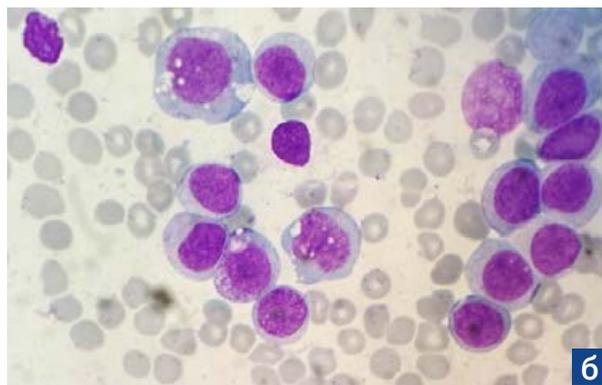
умеренным ядерно-цитоплазматическим соотношением, большими ядрами округлой, складчатой или почковидной формы, чаще – центрально расположенными, с бледной цитоплазмой или зонами просветления вокруг ядра, с нежно-сетчатой структурой хроматина, 1–2 нуклеолами. Встречались крупные моноцитозидные бластные формы, что затрудняло их дифференцировку. И только

после обнаружения в цитоплазме отдельных клеток азурофильных гранул был установлен острый миелоидный лейкоз (рис. 3, а, б).

Вместе с тем уже по совокупности результатов автоматического анализа крови и морфологического исследования препаратов крови и костного мозга можно было предположить моноцитарный вариант ОМЛ.



а. Бласты. ×200



б. Бласты. ×1000

Рис. 3 (а, б). Костный мозг. Острый миелоидный лейкоз (М5а-вариант). Окраска по Паппенгейму – Крюкову

Fig. 3 (а, б). Bone marrow. Acute myeloid leukemia (M5a form). Staining by Pappenheim-Kryukov

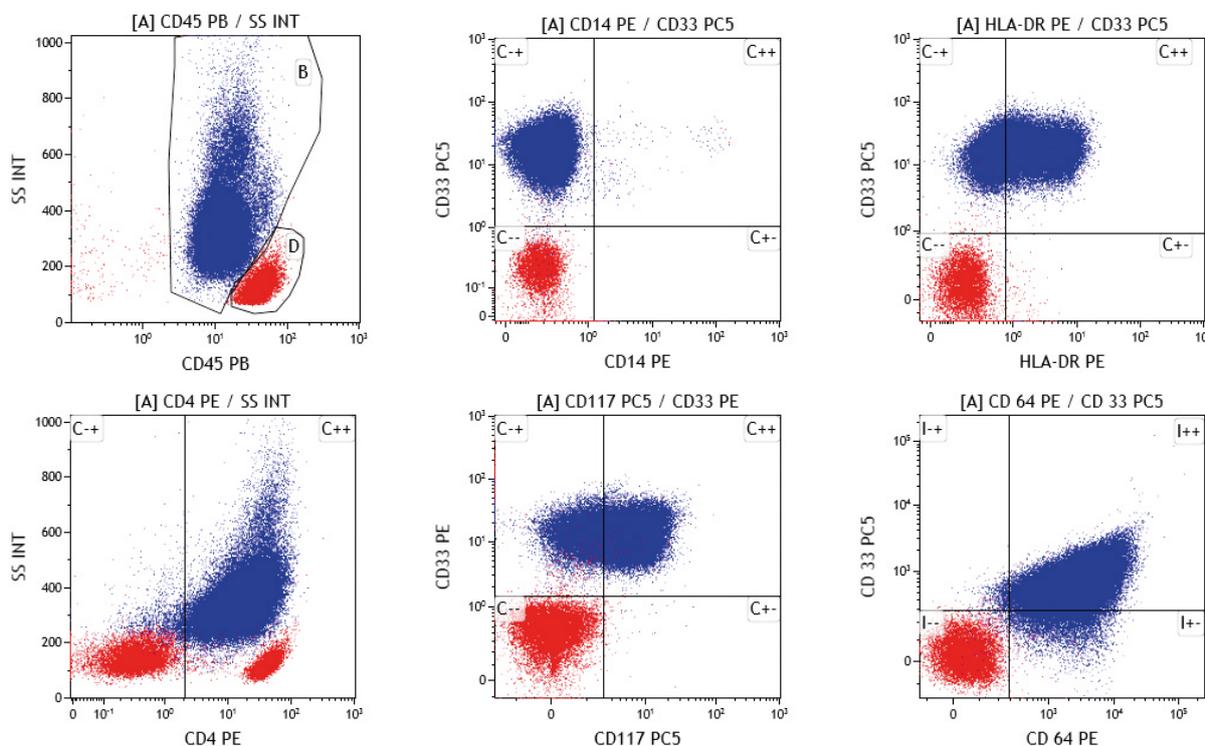


Рис. 4. Анализ костного мозга пациента К. методом проточной цитометрии

Примечание. На графике зависимости экспрессии CD45 от сигналов бокового светорассеяния (SSC) можно выделить 2 популяции клеток: бласты (гейт В – синим цветом), сохраненные лимфоциты (гейт D – красным цветом).

Fig. 4. Analysis of patient K' bone marrow using flow cytometry

Note. The graph of the dependence of CD45 expression on lateral light scattering signals (SSC) distinguishes 2 cell populations: blasts (gate B in blue) and preserved lymphocytes (gate D in red).

Для уточнения линейной принадлежности бластных клеток было проведено иммунофенотипирование костного мозга методом многоцветной проточной цитофлуориметрии. В ходе исследования подтвердился диагноз острого лейкоза без признаков лимфоидной рестрикции бластов. Далее выполнено более углубленное исследование иммунофенотипических характеристик лейкоемического клона путем постановки и анализа серии уточняющих проб в соответствии с панелью острых миелоидных лейкозов. В результате иммунофенотипирования в исследованном образце костного мозга установлена популяция клеток CD45dim/SSCmoderate (бласты) с иммунофенотипом CD45dim+/CD33+/CD13-/CD34-/CD38+/CD117+/MPOcyt-/CD56+/HLA-DR+/CD15-/CD14-/CD4+/CD64+, которая составила 89,8 % из всех ядросодержащих клеток, что более всего соответствовало острому миелоидному лейкозу (рис. 4).

При этом морфологические особенности и фенотипические характеристики миелоидных лейкоемических клеток согласно экспрессии кластеров дифференцировки (CD) не позволяли с полной очевидностью идентифицировать вариант острого миелоидного лейкоза у данного пациента. Так, большинство иммунологических маркеров, которые оказались положительными в данном наблюдении, экспрессируются в большинстве случаев ОМЛ. Однако экспрессия антигена главного комплекса гистосовместимости второго класса (HLA-DR), которая считается более выраженной в случае моноцитарных лейкозов в сравнении с гранулоцитарными и отсутствует при М3-варианте, позволила нам исключить острый промиелоцитарный лейкоз и предположить М4-или М5-варианты, которые отличаются протоколами лечения. По некоторым литературным данным, процессы дифференцировки миелоидных клеток в норме и при лейкозах не имеют четкого соответствия, что, несомненно, может затруднять дифференциальную диагностику М1-М5 вариантов ОМЛ в соответствии с FAB классификацией [3]. Так, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз (М5 а и М5b) практически невозможно дифференцировать друг от друга на основании лишь их иммунофенотипических характеристик, поскольку экспрессия одних и тех же маркеров моноцитарной и гранулоцитарной линий наблюдается при каждом из этих вариантов ОМЛ. Однако при ряде исследований показано, что при остром монобластном

лейкозе М5 у детей бласты могут быть полностью суМРО-отрицательны. Не меньшее значение имеет антиген CD117, экспрессия которого чаще более выражена при незрелом монобластном лейкозе М5 а и практически отсутствует при остром монобластном лейкозе с созреванием М5b [1]. Известно также, что CD4 в сочетании с CD64 экспрессируются при моноцитарных вариантах острых миелолейкозов, преимущественно при М5 [4]. Поэтому одновременное обнаружение CD4 и CD64 в данном клиническом случае указывало на моноцитоподобную природу бластных клеток, что давало основание подозревать острый монобластный/острый моноцитарный лейкоз. Вместе с тем отсутствие экспрессии CD14, что характерно преимущественно для «зрелых» миеломоноцитарного и моноцитарного вариантов (М4, М5b), говорило в пользу М5 а. Часто при миеломоноцитарном варианте ОМЛ (М4) субстрат опухолевого клона представлен двумя популяциями лейкоемических клеток: миелобластами (М1 или М2) и монобластами (М5 а или М5b). В нашем случае этого не наблюдалось. С учетом исследованных аномально экспрессируемых маркеров на бластной популяции данного пациента с помощью метода многоцветной проточной цитометрии было выдано заключение о наличии острого моноцитарного лейкоза.

Так как диагноз ОМЛ в настоящее время базируется в первую очередь на результатах морфоцитохимических и цитогенетических исследований в строгом соответствии с рекомендациями ВОЗ, а проточной цитометрии отводится роль вспомогательного исследования [8], то для установления варианта ОМЛ требовалось обязательное проведение цитохимических исследований в клетках костного мозга на миелопероксидазу, судан черный, гликоген (PAS-реакция), α-нафтилацетатэстеразу с добавлением фторида натрия и без, хлорацетатэстеразу. После проведенного анализа был поставлен окончательный диагноз ОМЛ (М5а-вариант).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии со стандартами обследования пациентов с подозрением на лейкомию диагноз может быть установлен только после проведения морфо-цитохимических, цитогенетических, иммунофенотипических исследований. Вместе с тем результаты каждого из этапов лабораторного исследования требуют всестороннего глубо-

кого анализа. Так, по данным гематологического анализатора и морфологического исследования препаратов крови и костного мозга получены первые данные о наличии лейкоемического клона и его линейной принадлежности. Иммунофенотипирование аспирата костного мозга дало объективные данные об экспрессии специфических для данного заболевания маркеров. Был установлен диагноз ОМЛ, М5а-вариант, что имело ключевое значение для незамедлительного начала специфической терапии в кратчайшие сроки (в первые сутки госпитализации) с учетом инициального гиперлейкоцитоза и развитием на этом фоне жизнеугрожающих осложнений, связанных с лей-

костазом в легких и ЦНС, нарастающей тяжести состояния ребенка. Результаты цитохимических и цитогенетических исследований, поступивших значительно позже (в связи с особенностями выполнения данных методик), подтвердили заключительный диагноз - ОМЛ М5а.

Таким образом, в анализируемом случае определяющими для начала специфического лечения послужили клинические проявления заболевания и результаты проточной цитофлюориметрии.

Представленный клинический случай подтверждает необходимость аналитического подхода к оценке клинико-лабораторных данных гематологических больных.

#### Участие авторов:

Кит О.И. – разработка дизайна исследования.

Гуськова Н.К. – выполнение морфологического исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Селютина О.Н. – выполнение цитофлюориметрического исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Дмитриева В.В., Новикова И.А. – анализ полученных данных, консультация.

Торпуджан И.С., Захарченко В.Р. – выполнение ОАК, получение данных для анализа.

#### Authors contribution:

Oleg I. Kit – development of research design.

Nailya K. Guskova – morphological research, analysis of the data, writing the text of the manuscript.

Olesya N. Selyutina – performance of a cytofluorimetric study, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

Victoriya V. Dmitrieva, Inna A. Novikova – analysis of the data obtained, consultation.

Isabela S. Torpujyan, Victoriya R. Zakharchenko – implementation of the UAC, obtaining data for analysis.

#### Список литературы

1. Никитин В. Ю., Сухина И. А., Колюбаева С. Н., Иванов А. М., Цыган В. Н., Зюзгин И. С. и др. Иммунофенотипическая и цитогенетическая характеристика М4 и М5 вариантов острого миелоидного лейкоза. Вестник военно-медицинской академии. 2009;4(28):121–130.
2. Хоффбранд В., Петтит Дж. Атлас-справочник. Гематология. Перевод с англ. Н. А. Тимониной. М.: Практика; 2007. 406 с.
3. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Под ред. М. А. Волковой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2007. 1120 с.
4. Луговская С. А., Почтарь М. Е. Гематологический атлас. 4-е издание, дополнительное. М.: ООО «Издательство «Триада»; 2016. 434 с.
5. Баровская Ю. А. Современные аспекты диагностики и лечения острого миелоидного лейкоза у детей (обзор

- литературы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2015;14(3):48–54.
6. Нагорная Н. В., Вильчевская Е. В., Марченко Е. Н., Бордюгова Е. В., Дудчак А. П., Дубовая А. В. и др. Анализ причин поздней диагностики острого лейкоза у детей. Здоровье ребенка. 2012;1(36):84–89.
7. Казначеев К. С. Сложные вопросы ранней диагностики острого лейкоза у детей. Вестник Новосибирского государственного университета Серия: Биология и клиническая медицина. 2011;9(2):211–214.
8. Arber D. A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M. J., Le Beau M. M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391–2405. <http://doi.org/10.1182/blood-2016-06-721662>

#### References

1. Nikitin V.Yu., Sukhina I. A., Kolyubaeva S. N., Ivanov A. M., Tsygan V. N., Zuzgin I. S., et al. Immunophenotypic and cytogenetic characteristics of M4 and M5 variants of acute myeloid leukemia. Bulletin of the Military Medical Academy. 2009;4(28):121–130 (In Russian).
2. Hoffbrand V., Pettit J. Atlas guide. Hematology. Translat-

- ed from the English. N. A. Timonina. Moscow: Praktika; 2007. 406 p. (In Russian).
3. Clinical Oncohematology: A Guide for Physicians Ed. M. A. Volkova. 2nd ed., Revised. and add. Moscow: Medicine; 2007. 1120 p. (In Russian).
4. Lugovskaya S. A., Pochtar M. E. Hematological atlas. 4th

edition, optional. Moscow: LLC Publishing House Triada; 2016. 443 p. (In Russian).

5. Barovskaya Yu. A. Diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in children: Modern aspects. *Pediatric Hematology Oncology and Immunopathology*. 2015;14(3):48–54 (In Russian).

6. Nagornaya N. V., Vilchevskaya E. V., Marchenko E. N., Bordyugova E. V., Dudchak A. P., Dubovaya A. V., et al. Analysis of the causes of late diagnosis of acute leukemia in children. *Child Health*. 2012;1 (36):84–89 (In Russian).

7. Kaznatcheev K. S. Complicated questions of early diagnostics of acute leukemia at children. *Vestnik NSU. Series: Biology and clinical medicine*. 2011;9(2):211–214 (In Russian).

8. Arber D. A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M. J., Le Beau M. M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405. <http://doi.org/10.1182/blood-2016-06-721662>

#### Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, Scopus Author ID: 55994103100

Гуськова Наиля Катифовна\* – к.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407-6285

Селютин Олеся Николаевна – биолог клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>, SPIN: 4347-0302

Дмитриева Виктория Викторовна – детский онколог отделения детской онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4416-7947

Новикова Инна Арнольдовна – к.м.н., заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424

Торпуджан Изабелла Саркисовна – врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Захарченко Виктория Рубеновна – биолог клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

#### Information about authors:

Oleg I. Kit – RAS Corresponding Member, Dr. Sci. (Med.), Prof., General Director, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, Scopus Author ID: 55994103100

Nailya K. Guskova\* – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407-6285

Olesya N. Selyutina – Clinical Laboratory Specialist, Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>, SPIN: 4347-0302

Victoriya V. Dmitrieva – Pediatric Oncologist, Department of Pediatric Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 4416-7947

Inna A. Novikova – Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424

Isabela S. Torpujyan – Pathologist, Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Victoriya R. Zakharchenko – Clinical Laboratory Specialist, Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.







Федеральное государственное бюджетное учреждение  
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ**  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
**ЮЖНО-РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
SOUTH RUSSIAN JOURNAL OF CANCER

[www.cancersp.com](http://www.cancersp.com)

