



ISSN: 2687-0533 Print
ISSN: 2686-9039 Online

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
**Южно-Российский
онкологический журнал**

**South Russian
Journal of Cancer**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL

ТОМ
vol. **3** № **2/2022**

www.cancersp.com

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL
South Russian Journal of Cancer

"South-Russian Oncological Journal": professional medical publication. It publishes news from the medical and pharmaceutical communities, scientific and practical articles for the target audience-oncologists. The editorial board of the journal aims to popularize the research works and achievements of oncologists of the Southern Federal District, to analyze the process of deep reorganization of healthcare in Russia. The editorial board invites as authors all those who are looking for and find interesting solutions to the multifaceted problems facing modern medicine and want to share their thoughts and observations with colleagues.

Purpose: to promote the development of cancer medicine in the South of Russia and the introduction of its achievements into practice.

Tasks: to highlight the current achievements of the oncology service in the South of Russia; to promote the exchange of experience and advanced knowledge between specialists; to inform readers about the results of major medical forums.

The journal contains publications of various categories: literature reviews, meta-analyses, clinical studies, observations of clinical cases, discussions, announcements and descriptions of new treatment methods.

The journal accepts for publication: original articles, health organizations, radiation diagnostics, exchange of experience, reviews, clinical case reviews.

EDITOR-IN-CHIEF

Oleg I. Kit,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Aleksei Yu. Maksimov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Elena A. Dzhenskova,
Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

PROOFREADER

Liubov V. Elivanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,
Printed by "P-Center", Moscow, Russia

Founder and Publisher:

Autonomous Non-profit Organization "Perspectives of Oncology"
(ANO "Perspectives of Oncology")

Editorial and publisher address:

63, G, room 1, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russia
E-mail: info@cancersp.com
Pphone: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
www.cancersp.com

EDITORIAL BOARD

Irina A. Balduueva,
Dr. Sci. (Med.), N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Lyubov Yu. Vladimirova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Marina A. Engibaryan,
Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Elena Yu. Zlatnik,
Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Tatyana Yu. Semiglazova,
Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Aleksandr V. Snezhko,
Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Natalya V. Soldatkina,
Dr. Sci. (Med.), Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr V. Soldatov,
Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr G. Khitryan,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Rostov-on-Don, Russia

Tatyana P. Shkurat,
Dr. Sci. (Biol.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

The journal is registered at the Roskomnadzor on 28.10.2019, PI № FS 77-77100 – print.
From 15.03.2021 EL № FS 77-80665 of 15.03.2021 – online.
Frequency: 4 issues per year.

Published 21.06.2022

Subscription: the magazine is subscribed to via the electronic editorial system on the website. The price is free.

Advertisers are responsible for the accuracy of the information provided in the advertisements. The editorial board's point of view may not coincide with the authors opinion.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ Южно-Российский онкологический журнал

«Южно-Российский онкологический журнал»: профессиональное медицинское издание. В нем публикуются новости медицинского и фармацевтического сообществ, научно-практические статьи для целевой аудитории – врачей-онкологов. Редакция журнала ставит своей задачей популяризацию научно-исследовательских работ и достижений онкологов Южного федерального округа, анализ процесса глубокой реорганизации здравоохранения в России. Редакция приглашает в качестве авторов всех, кто ищет и находит интересные решения многогранных задач, стоящих перед современной медициной, и хочет поделиться своими мыслями и наблюдениями с коллегами.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кит Олег Иванович,
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Максимов Алексей Юрьевич,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Дженкова Елена Алексеевна,
д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович,
Типография П-Центр, Москва, Россия

Издатель и учредитель:

Автономная некоммерческая организация
«Перспективы онкологии» (АНО «Перспективы онкологии»)

Адрес редакции и издателя:

344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63,
литер Г, комната 1
E-mail: info@cancersp.com
Телефон: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
Сайт: www.cancersp.com

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 28.10.2019 г.,
ПИ № ФС 77-7100 – печатное издание.
С 15.03.2021 г. ЭЛ № ФС 77-80665 – сетевое издание.
Периодичность: 4 раза в год.

Опубликовано 21.06.2022

Цель: способствовать развитию онкологической медицины Юга России и внедрению её достижений в практику.

Задачи: освещать современные достижения онкологической службы Юга России; содействовать обмену опытом и передовыми знаниями между специалистами; информировать читателей об итогах крупных медицинских форумов.

В журнале размещаются публикации различных рубрик: обзоры литературы, мета-анализы, клинические исследования, наблюдения клинических случаев, обсуждения, анонсы и описания новых методов лечения.

Журнал принимает к публикации: оригинальные статьи, организации здравоохранения, лучевой диагностики, обмен опытом, обзоры, клинические наблюдения.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Балдуева Ирина Александровна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Владимирова Любовь Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Енгибарян Марина Александровна,
д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Златник Елена Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Семиглазова Татьяна Юрьевна,
д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Снежко Александр Владимирович,
д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдаткина Наталья Васильевна,
д.м.н., ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдатов Александр Владимирович,
д.ф.м.н., проф., директор, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Хитарьян Александр Георгиевич,
д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РостГМУ», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

Шкурят Татьяна Павловна,
д.б.н., проф., ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Журнал открытого доступа, весь контент находится в свободном доступе бесплатно для пользователя или учреждения.

За достоверность сведений, указанных в рекламных объявлениях, ответственность несут рекламодатели. Точка зрения редакции может не совпадать с мнением авторов.

ORIGINAL ARTICLES

Presepsin as a marker of sepsis in oncological patients
after surgical interventions

*N. K. Guskova, A. A. Morozova, D. A. Rozenko, A. V. Alyoshkina,
A. M. Skopintsev, O. N. Selyutina, N. V. Golomeeva, E. A. Guskova,
A. K. Donskaya, I. V. Tselishcheva, A. S. Nozdricheva* 6

Modeling of multiple primary malignant tumors
in experiment

*E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, V. A. Bondovkina, E. I. Surikova,
I. V. Neskubina, L. K. Trepitaki, Yu. A. Pogorelova, N. D. Cheryarina,
E. A. Sheiko, I. M. Kotieva, K. A. Shumarin* 14

Post-radiation complications in children with acute lymphoblastic
leukemia who underwent a course of cranial radiation

*T. S. Rogova, P. G. Sakun, V. I. Voshedskii, S. G. Vlasov, Yu. Yu. Kozel,
V. V. Dmitrieva, O. V. Kozyuk, K. S. Aslanyan, E. V. Vasileva* 22

REVIEWS

Modern diagnostic and treatment methods in paranasal
sinus malignant tumors

*Yu. V. Ulyanova, M. A. Engibaryan, V. L. Volkova, N. A. Chertova,
I. V. Aedinova, M. V. Bauzhadze, I. V. Pustovaya* 31

Modern treatment of ALK-positive non-small
cell lung cancer

*D. A. Kharagezov, Yu. N. Lazutin, E. A. Mirzoyan, A. G. Milakin, O. N. Stateshny,
I. A. Leyman, M. A. Gappoeva, V. N. Vitkovskaya, K. D. Iozefi* 41

Genes copy number variation in colorectal cancer patients
as a marker of the disease clinical outcome and
response to therapy

A. A. Maslov, L. Kh. Chalkhakhyan, S. A. Malinin, G. V. Kaminsky, E. A. Mirzoyan 52

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
СТАТЬИ

- Пресепсин как маркер сепсиса у онкологических больных
после хирургических вмешательств
Н. К. Гуськова, А. А. Морозова, Д. А. Розенко, А. В. Алешкина,
А. М. Скопинцев, О. Н. Селютина, Н. В. Голомеева, Е. А. Гуськова,
А. К. Донская, И. В. Целищева, А. С. Ноздричева..... 6

- Моделирование первично множественных злокачественных
опухолей в эксперименте
Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, В. А. Бандовкина, Е. И. Сурикова,
И. В. Нескубина, Л. К. Трепитаки, Ю. А. Погорелова, Н. Д. Черярина,
Е. А. Шейко, И. М. Котиева, К. А. Шумарин..... 14

- Постлучевые осложнения у детей с острым лимфобластным
лейкозом, прошедших курс краниального облучения
Т. С. Рогова, П. Г. Сакун, В. И. Вошедский, С. Г. Власов, Ю. Ю. Козель,
В. В. Дмитриева, О. В. Козюк, К. С. Асланян, Е. В. Васильева..... 22

ОБЗОРЫ

- Современные методы диагностики и лечения
злокачественных опухолей околоносовых пазух
Ю. В. Ульянова, М. А. Енгибарян, В. Л. Волкова, Н. А. Чертова,
И. В. Аединова, М. В. Баужадзе, И. В. Пустовая..... 31

- Современное лечение ALK-позитивного немелкоклеточного
рака легкого
Д. А. Харагезов, Ю. Н. Лазутин, Э. А. Мирзоян, А. Г. Милакин, О. Н. Статешный,
И. А. Лейман, М. А. Гаппоева, В. Н. Витковская, К. Д. Иозефи 41

- Показатель копийности генов у больных колоректальным
раком как маркер клинического исхода заболевания и ответа
на терапию
А. А. Маслов, Л. Х. Чалхадян, С. А. Малинин, Г. В. Каминский, Э. А. Мирзоян 52

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПРЕСЕПСИН КАК МАРКЕР СЕПСИСА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Н. К. Гуськова^{1✉}, А. А. Морозова¹, Д. А. Розенко¹, А. В. Алешкина¹, А. М. Скопинцев¹,
О. Н. Селютина¹, Н. В. Голомеева¹, Е. А. Гуськова², А. К. Донская¹, И. В. Целищева¹,
А. С. Ноздричева¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. Клинико-диагностический центр «ДА ВИНЧИ», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ guskova.nailya@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ возможности применения пресепсина в ранней диагностике сепсиса у онкологических пациентов после проведения обширных оперативных вмешательств по поводу опухолей торако-абдоминальной локализации.

Материалы и методы. В исследование включены 27 человек: 10 здоровых лиц (контроль) и 17 пациентов, пролеченных хирургическим методом по поводу злокачественных новообразований торако-абдоминальной локализации в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Всем пациентам в крови выполнены исследования маркеров сепсиса: пресепсина (P-SEP), высокочувствительного СРБ (hsCRP) (PATHFAST, Япония), прокальцитонина (PCT), интерлейкина-6 (IL6) (Cobas e 411, Германия), а также лактата, суммарного показателя лейкоцитов (WBC) с лейкоцитарной формулой, исследование крови на гемокультуру при подозрении на септические осложнения, входящие в плановое обследование. Исследования проводились до- и на 2-е сутки после операции. Данные оценивались путем сопоставления уровня P-SEP со значениями hsCRP, PCT, IL6, лактата, WBC, результатами теста на гемокультуру и клиническим состоянием больных. В зависимости от полученных данных выделено 2 группы: I – больные с подтвержденным сепсисом (3 человека), II – без сепсиса (14 человек). Статистическая обработка выполнялась с использованием STATISTICA 13.0.

Результаты. В контрольной группе уровень P-SEP составил $182,7 \pm 11,9$ pg/ml. У больных до операции значения маркера составили $213,7 \pm 47,7$ pg/ml, что статистически не отличалось от данных контроля и не выходило за пределы референтных значений, как и содержание PCT, hsCRP, IL6. На 2-е сутки после операции у всех больных отмечены однонаправленные изменения, характеризующиеся повышением уровней исследуемых показателей, но с разной степенью интенсивности. Наиболее значимым было увеличение концентрации пресепсина. При этом обращало на себя внимание, что на 2-е сутки после операции у больных I группы с подтвержденным сепсисом уровень пресепсина составил в среднем $2577,5 \pm 1762,5$ pg/ml с максимальным значением 4340,0 pg/ml, а во II группе, при отсутствии подтвержденной бактериемии, отмечалось повышение уровня пресепсина до 1205,0 pg/ml. Полученные данные соотносились с динамикой изменения концентрации других маркеров сепсиса – hsCRP, PCT, IL6. Таким образом, исследование уровня пресепсина, наряду с широко используемыми маркерами – hsCRP, PCT, IL6 позволяет диагностировать сепсис в раннем послеоперационном периоде у онкологических пациентов.

Заключение. У больных со злокачественными новообразованиями торако-абдоминальной локализации изменение уровней маркеров сепсиса в раннем послеоперационном периоде можно использовать как основание для назначения антибиотикотерапии. Пресепсин может быть рекомендован к применению в качестве раннего маркера сепсиса у больных с онкологической патологией.

Ключевые слова:

сепсис, маркеры сепсиса, пресепсин, хирургические вмешательства, злокачественные новообразования торако-абдоминальной локализации

Для корреспонденции:

Гуськова Наиля Катионовна – к.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. 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, AuthorID: 306979

Scopus Author ID: 6506703993

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Гуськова Н. К., Морозова А. А., Розенко Д. А., Алешкина А. В., Скопинцев А. М., Селютина О. Н., Голомеева Н. В., Гуськова Е. А., Донская А. К., Целищева И. В., Ноздричева А. С. Пресепсин как маркер сепсиса у онкологических больных после хирургических вмешательств. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(2): 6-13. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-1>

Статья поступила в редакцию 27.01.2022; одобрена после рецензирования 01.04.2022; принята к публикации 21.06.2022.

© Гуськова Н. К., Морозова А. А., Розенко Д. А., Алешкина А. В., Скопинцев А. М., Селютина О. Н., Голомеева Н. В., Гуськова Е. А., Донская А. К., Целищева И. В., Ноздричева А. С., 2022

PRESEPSIN AS A MARKER OF SEPSIS IN ONCOLOGICAL PATIENTS AFTER SURGICAL INTERVENTIONS

N. K. Guskova^{1✉}, A. A. Morozova¹, D. A. Rozenko¹, A. V. Alyoshkina¹, A. M. Skopintsev¹, O. N. Selyutina¹, N. V. Golomeeva¹, E. A. Guskova², A. K. Donskaya¹, I. V. Tselishcheva¹, A. S. Nozdricheva¹

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Da Vinci Clinical and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ guskova.nailya@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Analysis of the possibility of using presepsin in the early diagnosis of sepsis in cancer patients after extensive surgical interventions for tumors of the thoraco-abdominal localization.

Materials and methods. The study included 27 people: 10 healthy individuals (control) and 17 patients who received surgical treatment at the National Medical Research Center of Oncology for malignant neoplasms of thoraco-abdominal localization. In the blood of all patients, studies of sepsis markers were performed: presepsin (P-SEP), highly sensitive CRP (hsCRP) (PATHFAST, Japan), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL6) (Cobas e 411, Germany), as well as lactate, total leukocyte count (WBC) with a leukocyte formula, a blood culture test for suspected septic complications included in a routine examination. The studies were carried out before and on the 2nd day after the operation. Data were assessed by comparing P-SEP levels with hsCRP, PCT, IL6, lactate, WBC, blood culture test results, and the clinical status of patients. Depending on the data obtained, 2 groups were distinguished: I – patients with confirmed sepsis (3 people), II – without sepsis (14 people). Statistical processing was performed using STATISTICA 13.0.

Results. In the control group, the level of P-SEP was 182.7 ± 11.9 pg/ml. In patients before surgery, the marker values were 213.7 ± 47.7 pg/ml, which did not differ statistically from the control data and did not go beyond the reference values, as did the content of PCT, hsCRP, IL6. On the 2nd day after surgery, all patients showed unidirectional changes, characterized by an increase in the levels of the studied parameters, but with varying degrees of intensity. The most significant was the increase in the concentration of presepsin. At the same time, it was noted that the level of presepsin on the 2nd day after surgery in patients of group I patients with confirmed sepsis averaged 2577.5 ± 1762.5 pg/ml with a maximum level 4340.0 pg/ml, and in group II with in the absence of confirmed bacteremia, there was an increase in the level of presepsin 1205.0 pg/ml. The data obtained correlated with the dynamics of changes in the concentration of other sepsis markers – hsCRP, PCT, IL6. Thus, the study of the level of presepsin, along with widely used markers – hsCRP, PCT, IL6, allows diagnosing sepsis in the early postoperative period in cancer patients.

Conclusion. In patients with malignant neoplasms of thoracoabdominal localization, changes in the levels of sepsis markers in the early postoperative period can be used as a basis for prescribing antibiotic therapy. Presepsin may be recommended for use as an early marker of sepsis in patients with oncological pathology.

Keywords:

sepsis, sepsis markers, presepsin, surgical interventions, malignant neoplasms of thoraco-abdominal localization

For correspondence:

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

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

E-mail: guskova.nailya@mail.ru

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

SPIN: 5407-6285, AuthorID: 306979

Scopus Author ID: 6506703993

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Guskova N. K., Morozova A. A., Rozenko D. A., Alyoshkina A. V., Skopintsev A. M., Selyutina O. N., Golomeeva N. V., Guskova E. A., Donskaya A. K., Tselishcheva I. V., Nozdricheva A. S. Presepsin as a marker of sepsis in oncological patients after surgical interventions. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(2): 6-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-1>

The article was submitted 27.01.2022; approved after reviewing 01.04.2022; accepted for publication 21.06.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сепсис – жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дисрегуляторным ответом организма на инфекцию. Согласно данным ВОЗ, смертность от сепсиса обусловлена развитием септического шока и полиорганной недостаточности и составляет ежегодно 11 миллионов человек. Из выживших пациентов только половина выздоравливает полностью, а остальные либо умирают в течение 1 года, либо живут с приобретенной хронической патологией. Наиболее подвержены септическим осложнениям новорожденные, беременные женщины, пожилые люди, лица с ослабленным иммунитетом, а также онкологические больные [1]. При наличии онкологической патологии отягощающими факторами являются как сама опухоль, так и проведение комплекса специфических методов лечения – химио- и лучевой терапии, оперативные вмешательства [2]. При проведении обширных оперативных вмешательств актуальной задачей хирургии является снижение частоты развития гнойно-септических осложнений [3]. Развитие септических осложнений и высокая летальность, как правило, обусловлены несвоевременной диагностикой и поздним началом патогенетического лечения. Сама концепция сепсиса в последние годы неоднократно пересматривалась и изменялась, что дало медицинскому сообществу более четкое прогнозирование течения и исходов данной патологии. Тем не менее, проблемы ранней постановки диагноза не решены окончательно [1; 4]. «Золотым стандартом» диагностики инфекции признана гемокультура – весьма специфический и доступный в рутинной практике метод. Однако длительность выполнения исследования (более 48 час.), низкая чувствительность метода (25–42 %) и отрицательный результат посева крови не гарантируют отсутствие bacteriemia. Вместе с тем отсутствие возможности оценки влияния некультивируемых форм микроорганизмов на инфекционно-воспалительный процесс, ограничивает диагностические возможности метода [4] и, как следствие, препятствует своевременному началу патогенетического лечения.

В настоящее время для диагностики сепсиса применяются различные биохимические маркеры: прокальцитонин, С-реактивный белок, цитокины. Прокальцитонин – гликопротеин, являющийся предшественником кальцитонина, синтезируется С-клетками поджелудочной железы. При воспали-

тельном процессе бактериальной или грибковой природы, при стимуляции эндотоксинами или провоспалительными цитокинами уровень прокальцитонина возрастает в течение 6–12 часов. Однако существуют ограничения в применении прокальцитонина в качестве маркера сепсиса, поскольку известно повышение уровня показателя вследствие травм, обширных повреждений органов и тканей неинфекционной природы [4; 5]. Намного раньше увеличения прокальцитонина наблюдается нарастание уровня интерлейкина-6 с пиком через 2–4 часа, что связано с тяжелым течением заболевания или объемом хирургического вмешательства, что также затрудняет установление природы воспалительного процесса [4]. С-реактивный белок (СРБ) относится к группе белков острой фазы воспаления и синтезируется преимущественно, в гепатоцитах. Синтез СРБ инициируется антигенами, иммунными комплексами, инфекционными агентами и частицами некротизированной ткани. Концентрация СРБ повышается через 4–6 часов от начала патологического процесса и продолжает увеличиваться в течение 24–48 часов, возрастая в сотни раз. Наиболее часто маркер используется для диагностики острых воспалительных состояний и некротических процессов, а также для оценки эффективности терапевтических мер. В ряде случаев увеличение уровня СРБ может быть обусловлено неспецифическими причинами, такими как некротизированные ткани, образующиеся при ожогах, некрозах, что снижает его диагностическую значимость и не позволяет использовать для подтверждения инфекционной этиологии воспалительных процессов [5; 6].

Появились данные о применении пресепсина в диагностике острых воспалительных реакций. Пресепсин – циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока. Впервые описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ, Япония [7]. Механизм повышения уровней пресепсина принципиально отличен от механизма повышения других провоспалительных маркеров – интерлейкина-6, интерлейкина-10, прокальцитонина, СРБ, поскольку в его продукции участвуют иммунные механизмы, направленные на активацию фагоцитоза. Повышение уровня пресепсина регистрируется раньше за счет короткого периода полужизни (0,5–1,0 час.) [8; 9]. Референтные значения пресепсина у здоровых людей не пре-

вышают 320 pg/ml, вместе с тем, производителем тест-систем LSI Medience Corporation, Japan [10], приведены пороговые значения маркера, рекомендованные к применению в ранней диагностике развития септических реакций (табл. 1).

Однако по данным литературы уровень пресепсина повышается с разной степенью интенсивности при хирургических вмешательствах, травмах и ожогах как в отсутствии присоединения инфекционного компонента, так и при развитии септических реакций у больных без онкологической патологии [11–15]. В этой связи исследование уровня пресепсина в онкологической практике у пациентов после обширных хирургических вмешательств весьма актуально.

Цель исследования: анализ возможности применения пресепсина в ранней диагностике сепсиса у онкологических пациентов после проведения обширных оперативных вмешательств по поводу опухолей торакo-абдоминальной локализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 27 человек: 10 здоровых лиц (контроль) и 17 пациентов, пролеченных хирургическим методом по поводу злокачественных новообразований торакo-абдоминальной локализации в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Имеется информированное согласие пациентов на исследование. В крови всех пациентов выполнены исследования маркеров сепсиса: пресепсина (P-SEP), высокочувствительного СРБ (hsCRP) (PATHFAST, Япония), прокальцитонина (PCT), интерлейкина-6 (IL6) (Cobas e 411, Германия), а также лактата, суммарного показателя лейкоцитов (WBC) с лейкоцитарной формулой, исследование крови на гемокультуру при подозрении на септические осложнения, входящие в плановое обследование. Исследования проводились до и на 2-е сутки после

операции. Данные оценивались путем сопоставления уровня P-SEP со значениями hsCRP, PCT, IL6, лактата, WBC, результатами теста на гемокультуру и клиническим состоянием больных. В зависимости от полученных данных выделено 2 группы: I – больные с подтвержденным сепсисом (3 человека), II – без сепсиса (14 человек). Статистическая обработка выполнялась с использованием STATISTICA 13.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе лиц уровень P-SEP составил в среднем $182,7 \pm 11,9$ pg/ml. В обследуемой группе больных до операции значения маркера находились в пределах 166,0–261,5 pg/ml и составили в среднем $213,7 \pm 47,7$ pg/ml, что статистически не отличалось от данных контрольной группы ($p > 0,001$) и не выходило за пределы референтных значений (< 320 pg/ml), рекомендованных производителем тест-систем (табл. 1). Содержание в крови больных до операции других маркеров воспаления – PCT, hsCRP, IL6 также находилось в пределах референтных границ (табл. 2).

На 2-е сутки после операции у всех, включенных в исследование больных, отмечены однонаправленные изменения, характеризующиеся повышением уровней исследуемых показателей, но с разной степенью интенсивности. При этом наиболее значимым было увеличение концентрации пресепсина. Так, в I группе (с сепсисом) уровень P-SEP составил в среднем $2577,5 \pm 1762,5$ pg/ml, в 8,1 раз превышая референтные значения, предложенные производителем, в 14,1 раз – данные контрольной группы и в 12,1 раз – значения до операции ($p < 0,001$). Содержание остальных маркеров в этой группе больных также повысилось и составило в среднем: PCT – $328,3 \pm 284,0$ ng/ml ($p < 0,001$), hsCRP – 211,68

Таблица 1. Интерпретация результатов уровня пресепсина

Уровень пресепсина* (pg/ml)	Диагноз
< 200	Сепсис исключен
200–299	Системная инфекция маловероятна
300–499	Системная инфекция возможна
500–999	Умеренный риск развития сепсиса, повышенный риск неблагоприятного исхода
≥ 1000	Высокий риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса/септического шока). Высокий риск 30-дневной смертности, сравнимый с риском по шкале APACHE ≥ 25

Примечание: значения пресепсина рекомендованы производителем тест-систем LSI Medience Corporation, Japan, 2013.

$\pm 153,52$ mg/l ($p < 0,001$), IL6– $982,4 \pm 128,3$ pg/ml ($p < 0,001$), что в соответствии с данными литературы указывало на развитие сепсиса [11]. При этом уровень лактата в этой группе пациентов (I) повысился и составил $6,31 \pm 0,4$ mmol/l ($p < 0,05$), что, в свою очередь, отражало факт бактериемии с развитием метаболического ацидоза, характерного для септического процесса. Уровень WBC также повысился до $13,15 \pm 2,55 \times 10^9/L$ ($p < 0,05$). Это, наряду с наблюдавшейся практически у всех пациентов лимфопенией, появлением в крови незрелых гранулоцитов и значительного числа палочкоядерных форм нейтрофилов (более 25,0 %), отражало наличие воспалительного процесса, обусловленного как реакцией организма на хирургическое вмешательство, так и бактериемией. Развитие сепсиса в данной группе больных подтверждалось положительными результатами посева крови на гемокультуру.

Во II группе больных (без сепсиса) после операции степень повышения концентрации исследуемых показателей была менее выражена и носила кратковременный характер. Так, уровень P-SEP составил в среднем по группе $657,5 \pm 547,5$ pg/ml, в 2,1 раз превышая референтные данные ($p < 0,001$), в 3,6 раза – значения контроля ($p < 0,001$), в 3,2 раза – результаты, полученные до операции ($p < 0,001$) и в 3,9 раз был ниже значений у больных I группы (с сепсисом) ($p < 0,001$), что чрезвычайно важно в оценке роли пресепсина в качестве раннего маркера сепсиса. Содержание PCT повысилось в среднем до $2,6 \pm 0,5$ ng/ml ($p < 0,05$), hsCRP – $32,2 \pm 21,4$ mg/l ($p < 0,05$), IL6– $10,1 \pm 1,5$ pg/ml ($p < 0,05$) (табл. 2). Уровень лактата оставался в пределах референтных значений. Совокупность лабораторных данных, клиническое состояние больных, отрицательные результаты гемокультуры позволили исключить

Таблица 2. Динамика изменения уровня маркеров сепсиса у онкологических больных

Показатели, референтные значения, единицы измерения	Группы				
	Контрольная	I группа (n = 3)		II группа (n = 14)	
		До операции	После операции	До операции	После операции
P-SEP, < 320 pg/ml	$182,7 \pm 11,9$ (170,8–194,6)	$213,7 \pm 47,7$ (166,0–261,5)	$2577,5 \pm 1762,5$ (815,0–4340,0) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$206,4 \pm 39,6$ (166,8–246)	$657,5 \pm 547,5$ (110,0–1205,0) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
hsCRP, < 5,0 mg/l	$1,24 \pm 0,77$ (0,47–2,01)	$2,4 \pm 0,3$ (2,0–3,1) $p_1 < 0,05$	$211,68 \pm 153,52$ (58,16–365,2) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$2,1 \pm 0,2$ (1,9–3,3) $p_1 < 0,05$	$32,2 \pm 21,4$ (10,8–53,6) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
PCT, < 0,05 ng/ml	$0,015 \pm 0,015$ (0,00–0,03)	$0,025 \pm 0,015$ (0,01–0,04)	$328,3 \pm 284,0$ (44,24–612,33) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,01 \pm 0,01$ (0,00–0,02)	$2,6 \pm 0,5$ (2,10–3,05) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$
IL6, < 7,0 pg/ml	$2,85 \pm 1,75$ (1,1–4,6)	$4,0 \pm 0,2$ (3,3–4,7)	$982,4 \pm 128,3$ (45,46–1127,7) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$3,6 \pm 0,3$ (3,3–3,9)	$10,1 \pm 1,5$ (8,6–11,6) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$
Лактат, 0,5–2,2 mmol/l	$1,56 \pm 0,48$ (1,08–2,04)	$1,66 \pm 0,22$ (1,44–1,88)	$6,31 \pm 0,4$ (5,91–6,71) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	$1,59 \pm 0,27$ (1,32–1,86)	$2,06 \pm 0,68$ (1,38–2,74) $p_3 < 0,001$
WBC, $4,0–10,0 \times 10^9/L$	$7,4 \pm 2,1$ (5,3–9,5)	$10,95 \pm 2,55$ (8,4–13,5)	$13,15 \pm 2,55$ (10,60–15,7) $p_1 < 0,05$	$10,15 \pm 2,25$ (7,9–12,4)	$15,2 \pm 5,6$ (9,6–20,8) $p_1 < 0,05$

Примечание: значения достоверны при $p < 0,05$ – $p < 0,001$. p_1 – в сравнении с контролем; p_2 – в сравнении с показателями до операции; p_3 – в сравнении с показателями I группы.

развитие септического процесса в этой группе пациентов. Полагаем, что отмеченное повышение уровня белков острой фазы и WBC ($14,2 \times 10^9/L$) у пациентов II группы обусловлено особенностями иммунного ответа организма онкологических больных на обширное хирургическое вмешательство. Уровень исследованных маркеров начинал снижаться уже на 3–4 сутки, что было ожидаемо и характерно для данной группы больных (без сепсиса).

Таким образом, наиболее значимыми представлялись изменения уровня пресепсина. Полученные результаты подтверждают данные других исследований, в которых отмечается, что P-SEP является эффективным биомаркером сепсиса, который дополняет клиническую оценку, а также является значимым в определении тяжести сепсиса и эффективности проводимой терапии [11–13]. Показано, что при развитии системных инфекций пресепсин повышается раньше, чем другие маркеры сепсиса, и независимо от их повышения или снижения, со 100 % надежностью, подтверждаемой впоследствии положительным тестом на гемокультуру, диагностирует сепсис до манифестации клинических симптомов, что позволяет своевременно начать терапию, прогнозировать благоприятные и неблагоприятные исходы [14]. В исследовании M. Behnes et al. (2014) при сепсисе установлен диагностический уровень P-SEP ≥ 530 pg/ml, при тяжелом сепсисе – ≥ 600 pg/ml [12]. В исследовании T. Shozushima et al. (2011) установлены следующие уровни P-SEP: локальная инфекция – $721,0 \pm 611,3$ pg/ml; сепсис – $817,9 \pm 572,7$ pg/ml; тяжелый сепсис – $1\,992,9 \pm 1\,509,2$ pg/ml [15]. В других исследованиях у пациентов с сепсисом и тяжелым сепсисом оптимальный пограничный уровень P-SEP

для выявления развития сепсиса при искусственной вентиляции легких составил 1965 pg/ml, в отсутствие сепсиса – < 1600 pg/ml [13].

Согласно полученным нами данным, у больных со злокачественными опухолями торако-абдоминальной локализации при отсутствии подтвержденной бактериемии отмечается повышение уровня пресепсина на 2-е сутки после операции до 1205,0 pg/ml, а у аналогичной группы пациентов с подтвержденным сепсисом – до 4340,0, что соотносилось с динамикой изменения концентрации других маркеров сепсиса – hsCRP, PCT, IL6. Согласно результатам исследования у данной категории онкологических больных после перенесенного оперативного вмешательства имеет место умеренный риск развития сепсиса и повышенный риск его неблагоприятного исхода, что служит основанием для начала антибиотикотерапии в соответствии с протоколами лечения септических состояний. В этой связи, исследование уровня пресепсина, наряду с широко используемыми маркерами – hsCRP, PCT, IL6, позволит диагностировать сепсис в раннем послеоперационном периоде у онкологических пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных со злокачественными новообразованиями торако-абдоминальной локализации изменение уровней маркеров сепсиса в раннем послеоперационном периоде можно использовать как основание для назначения антибиотикотерапии. Пресепсин может быть рекомендован к применению в качестве раннего маркера сепсиса у больных с онкологической патологией.

Список источников

1. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. World Health Organization, 2020.
2. Головня Е. Г., Сотников А. В., Байкова В. Н., Лебедева А. В. Оценка прогностической значимости маркеров воспаления у детей с онкопатологией. Онкопедиатрия. 2016;3(4):292–296.
3. Кит О. И., Златник Е. Ю., Загора Г. И., Терещенко И. В., Максимов А. Ю. Влияние иммунопрофилактики гнойно-септических осложнений хирургического лечения с помощью препарата лактоглобулина на цитокиновый состав опухоли и немалигнизированных тканей у больных раком толстой кишки. Цитокины и воспаление. 2014;13(3):105–106.
4. Звягин А. А., Демидова В. С., Смирнов Г. В. Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б. М. Костюченко. 2016;3(2):19–23. <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2016-3-2-19-23>
5. Салина Н. Н., Никулина В. П., Борисов Р. Н., Годков М. А. Значение пресепсина как раннего маркера гнойно-сеп-

тических осложнений у пациентов с тяжелым панкреатитом. Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2018;7(1):30–36. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-1-30-36>

6. Колесниченко А. П., Мосякин Н. А., Распопин Ю. С., Кондрашов М. А. Информативность различных биохимических маркеров сепсиса: литературные и собственные данные. Сибирское медицинское обозрение. 2015;(4(94)):11–17.

7. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. J Infect Chemother. 2005 Oct;11(5):234–238. <https://doi.org/10.1007/s10156-005-0400-4>

8. Кукеc В. Г., Маринин В. Ф., Олефир Ю. В., Ших Е. В., Прокофьев А. Б., Грапов Д. О. и др. Пресепсин – новый биологический маркер в диагностике и контроле эффективности лечения сепсиса. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(4):573–576. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13107>

9. Вельков В. В. Пресепсин – эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2016;1(64):4–21.

10. Carpio R, Zapata J, Spanuth E, Hess G. Utility of presepsin (sCD14-ST) as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department. Clin Chim Acta. 2015 Oct 23;450:169–175. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.08.013>

11. Zhang J, Hu Z-D, Song J, Shao J. Diagnostic Value of Presepsin for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2015 Nov;94(47):e2158. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000002158>

12. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. Crit Care. 2014 Sep 5;18(5):507. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0507-z>

13. Титова Е. А., Реуцкая Е. М., Эйрих А. Р. Пресепсин – маркер сепсиса и тяжелой пневмонии. Пульмонология. 2017;27(3):366–370. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-3-366-370>

14. Вельков В. В. Пресепсин – ранний и высокоспецифичный маркер сепсиса: новые возможности. Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилиум». 2014;(3–4(50)):4–31.

15. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. J Infect Chemother. 2011 Dec;17(6):764–769. <https://doi.org/10.1007/s10156-011-0254-x>

Информация об авторах:

Гуськова Наиля Катиловна ✉ – к.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4222-1579>, SPIN: 5407-6285, AuthorID: 306979, Scopus Author ID: 6506703993

Морозова Антонина Александровна – биолог клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3443-4694>

Розенко Дмитрий Александрович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>, SPIN: 4658-5058, AuthorID: 917988

Алешкина Александра Владимировна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1532-2761>

Скопинцев Александр Михайлович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8834-4817>, SPIN: 3635-3780, AuthorID: 1096021

Селютин Олеся Николаевна – биолог клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>, SPIN: 4347-0302, AuthorID: 759134, Scopus Author ID: 57194276434

Голомеева Надежда Вячеславовна – биолог клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5009-5560>

Гуськова Екатерина Александровна – к.м.н., врач акушер-гинеколог Клинико-диагностического центра «ДА ВИНЧИ», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6776-4011, AuthorID: 812913

Донская Алия Катиловна – врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9764-9563, AuthorID: 734505

Целищева Ирина Владимировна – биолог клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9096-0173>

Ноздричева Анастасия Сергеевна – биолог клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3336-9202>

Вклад авторов:

Гуськова Н. К. – разработка дизайна исследования, систематизация и анализ полученных данных, написание текста рукописи, консультация;
Морозова А. А. – выполнение лабораторных исследований, сбор, систематизация и анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Розенко Д. А. – анализ полученных данных, консультация;
Алешкина А. В. – анализ полученных данных, консультация;
Скопинцев А. М. – анализ полученных данных, консультация;
Селютина О. Н. – систематизация и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Голомеева Н. В. – выполнение лабораторных исследований, анализ полученных данных;
Гуськова Е. А. – анализ полученных данных, консультация;
Донская А. К. – анализ полученных данных, консультация;
Целищева И. В. – сбор клинического материала;
Ноздричева Н. С. – сбор клинического материала.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, В. А. Бандовкина, Е. И. Сурикова, И. В. Нескубина,
Л. К. Трепитаки, Ю. А. Погорелова, Н. Д. Черярина, Е. А. Шейко[✉], И. М. Котиева, К. А. Шумарин

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ esheiko@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Создание и изучение моделей первично-множественных злокачественных опухолей (модель ПМЗО) в условиях эксперимента.

Материалы и методы. Работа выполнена на мышах обоего пола линии BALB/c Nude ($n = 42$). Экспериментальные группы мышей: с меланомой B16/F10 (B16/F10), самцы (контроль 1) и самки (контроль 3) по $n = 7$; контроль 2 – с саркомой 45 (C45), самцы $n = 7$; контроль 4 – с карциномой Герена (КГ), самки $n = 7$; основные: модель ПМЗО № 1 – B16/F10 и C45, самцы $n = 7$ и модель ПМЗО № 2 – B16/F10 и КГ, самки $n = 7$. Каждому животному с моделью ПМЗО под кожу спины слева перевивали по 0,5 мл взвеси клеток B16/F10 в физ. растворе в разведении 1:20, справа – по 0,5 мл взвеси, содержащей $0,5 \times 10^6$ клеток C45 или КГ в физ. растворе. Контрольным мышам перевивали опухоли в том же количестве и объёме, что и в модели ПМЗО.

Результаты. В модели ПМЗО № 1 опухоли появлялись одновременно, быстрее, чем в контроле: B16/F10 – в 3 раза, C45 – в 2 раза. Объём каждой опухоли в модели ПМЗО № 1 превышал объём опухолей в соответствующих контролях: B16/F10 – в 8,5 раза, C45 – в 2,2 раза. B16/F10 метастазировала под капсулу опухоли C45. В модели ПМЗО № 2 опухоль в месте перевивки КГ вырастала в 5 раз быстрее, чем в месте перевивки B16/F10, при этом, обе опухоли появлялись в среднем в 3 раза раньше, чем в контролях 3 и 4. Объём опухолей в модели ПМЗО № 2 превышал объём опухолей в соответствующих контролях: B16/F10 – в 7,5 раза, КГ – в 2,1 раза. Однако, большую часть опухоли в зоне введения B16/F10 занимала ткань КГ вследствие её метастатического отсева из первичной опухоли. Ткань B16/F10 сохранялась в виде небольшого чёрного пятна в месте её введения под кожу. Средняя продолжительность жизни мышей в моделях ПМЗО № 1 и № 2 была в 1,5–2 раза ($p < 0,05$) меньше, чем в соответствующих контролях.

Заключение. Последовательная подкожная перевивка мышинной B16/F10 и крысиной C45 самцам мышей BALB/c Nude увеличивала злокачественный потенциал каждой из опухолей: опухоли появлялись раньше и росли активнее, что способствовало уменьшению продолжительности жизни животных. Последовательная подкожная перевивка мышинной B16/F10 и крысиной КГ самкам мышей линии BALB/c Nude способствовала подавлению опухолевого роста мышинной B16/F10 и увеличивала злокачественный потенциал крысиной КГ.

Ключевые слова:

мыши линии BALB/c Nude, саркома 45, карцинома Герена, меланома B16/F10, полинеоплазии, самцы, самки

Для корреспонденции:

Шейко Елена Александровна – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: esheiko@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

SPIN: 7293-3480, AuthorID: 479978

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Шейко Е. А., Котиева И. М., Шумарин К. А. Моделирование первично-множественных злокачественных опухолей в эксперименте. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(2):14-21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>

Статья поступила в редакцию 28.01.2022; одобрена после рецензирования 04.04.2022; принята к публикации 21.06.2022.

© Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Шейко Е. А., Котиева И. М., Шумарин К. А., 2022

MODELING OF MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT TUMORS IN EXPERIMENT

E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, V. A. Bondovkina, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, L. K. Trepitaki, Yu. A. Pogorelova, N. D. Cheryarina, E. A. Sheiko✉, I. M. Kotieva, K. A. Shumarin

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ esheiko@inbox.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Creation and study of models of primary multiple malignant tumors (MMPT model) under experimental conditions.

Materials and methods. The study was carried out involving male and female BALB/c Nude mice ($n = 42$). Experimental groups of mice: with melanoma B16/F10 (B16/F10), males (control 1) and females (control 3) by $n = 7$; control 2 – with sarcoma 45 (C45), males $n = 7$; control 4 – with Guerin carcinoma (KG), females $n = 7$; basic: MMPT model No. 1 – B16/F10 and S45, males $n = 7$, and MMPT model No. 2 – B16/F10 and GC, females $n = 7$. 0.5 ml suspension of murine B16/F10 melanoma tumor cells diluted in the saline proportions 1:20 was injected under the skin of the left dorsal side to all animals with MMPT model, as well as 0.5 ml of a suspension containing 0.50×10^6 S45 or GC tumor cells in the saline under the skin on the right dorsum. Control groups received the same amount of tumors as the MMPT model.

Results. Tumors in male mice in MMPT model No. 1 appeared simultaneously and significantly earlier than in controls: B16/F10 melanoma by 3 times, S45 by 2 times. Tumor sizes in MMPT model No. 1 were larger than in the corresponding controls: by 8.5 times at the area of B16/F10 melanoma inoculation and by 2.2 times at the area of S45 inoculation. Melanoma metastasized under the S45 capsule. Tumor at the area of GC transplantation in MMPT model No. 2 grew 5 times faster than at the area of B16/F10 melanoma injection; both tumors appeared on average 3 times earlier than in control groups 3 and 4. Tumor volumes in MMPT model No. 2 were larger than in the corresponding controls: by 7.5 times at the area of B16/F10 melanoma inoculation and by 2.2 times at the area of GC inoculation. However, almost the entire volume of the tumor node in the area of B16/F10 melanoma transplantation was represented by GC tumor tissue due to metastasis from the primary GC tumor. Melanoma remained as a small black spot with a diameter of 5–6 mm at the area of its inoculation under the skin. The average survival of mice in MMPT models No. 1 and No. 2 was 1.5–2 times ($p < 0.05$) lower than in the corresponding controls.

Conclusions. Sequential subcutaneous transplantation of mouse B16/F10 melanoma and rat sarcoma 45 to BALB/c Nude mice increased the malignant potential of each tumor: the time of their onset was shorter, and the growth rate of tumors increased which decreased the survival of animals. Sequential subcutaneous transplantation of mouse B16/F10 melanoma and Guerin's rat carcinoma to female BALB/c Nude mice suppressed tumor growth of B16/F10 melanoma and increased the malignant potential of rat GC.

Keywords:

BALB/c Nude mice, sarcoma 45, Guerin's carcinoma, B16/F10 melanoma, multiple primary tumors, males, females

For correspondence:

Elena A. Sheiko – Cand. Sci. (Biol.), junior research fellow of the laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: esheiko@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>

SPIN: 7293-3480, AuthorID: 479978

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Bondovkina V. A., Surikova E. I., Neskubina I. V., Trepitaki L. K., Pogorelova Yu. A., Cheryarina N. D., Sheiko E. A., Kotieva I. M., Shumarin K. A. Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(2): 14-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-2>

The article was submitted 28.01.2022; approved after reviewing 04.04.2022; accepted for publication 21.06.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на то, что злокачественные опухоли, как заболевание, известны давно, их экспериментальное воспроизведение долго не удавалось. Вот почему создание в эксперименте этого патологического процесса стало в начале прошлого века крупным научным достижением. Экспериментальные модели опухолей дают возможность выяснить причины, изучить патогенез опухолевого процесса, разработать методы его профилактики и лечения [1]. Модели на животных представляют собой мощный инструмент для изучения биологии новообразований и механизмов влияния на них различных патогенных факторов [2–5], оценки токсичности и эффективности новых противоопухолевых средств в доклинических исследованиях [4–8]. Для этих целей чаще всего используют мышинные и крысиные модели [9; 10]. Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) были впервые описаны Billroth T. и Reimer G. в 1889 г. и детально исследованы Warren S., Gates O. в 1932 г. Исходя из критериев, предложенных этими авторами, диагноз ПМЗО можно поставить, если каждая опухоль при гистологическом исследовании имеет четкое свидетельство злокачественности, располагается отдельно от другой опухоли и не является метастатическим отсеком. Были разработаны экспериментальные модели множественных однородных опухолей-множественной миеломы (ММБД) у мышей линии NSG, которые позволяют исследовать механизм онкогенеза этой патологии [11; 12]. В этом исследовании было установлено, что по сравнению с одиночными, множественные однородные опухоли медленнее прогрессируют, но впоследствии развивается более тяжелая форма ММБД. Поскольку, с каждым годом число заболевших ПМЗО увеличивается, актуальным остается вопрос разработки экспериментальных моделей, позволяющих оценить патогенез этого онкологического заболевания при нескольких опухолях различного генеза у одного животного. Экспериментальная онкология обладает достаточно большим числом моделей, которые могут быть использованы для решения многих проблем, однако одной из нерешенных является проблема развития злокачественного роста при различных иммунодефицитных состояниях. Первичные иммунодефицитные состояния представляют собой группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся рецидивирующими

инфекциями, аутоиммунитетом, течение которых определяется лимфопролиферативными заболеваниями и другими злокачественными новообразованиями. Иммунодефицит имеет прогностические и практические последствия [13; 14]. Таким образом, увеличивающаяся с каждым годом заболеваемость ПМЗО на фоне первичного иммунодефицита диктует необходимость изучения патогенеза этой онкологической патологии.

Цель исследования: создание и изучение моделей первично множественных злокачественных опухолей в условиях эксперимента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на мышах линии BALB/c Nude, с генетически детерминированной аплазией тимуса ($n = 42$), из них самцов ($n = 21$) и самок ($n = 21$). Экспериментальные группы мышей: с меланомой B16/F10 (B16/F10) – самцы, контроль 1, и самки, контроль 3, по $n = 7$; с саркомой 45 (C45) – самцы, контроль 2, $n = 7$; с карциномой Герена (КГ) – самки, контроль 4, $n = 7$ и моделями ПМЗО: модель ПМЗО № 1 (B16/F10 и C45), $n = 7$ и модель ПМЗО № 2 (B16/F10 и КГ), $n = 7$. Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС).

Воспроизведение модели ПМЗО № 1 заключалось в последовательной подкожной перевивке B16/F10 и C45 самцам мышей: 0,5 мл взвеси B16/F10 в разведении 1:20 в физ. растворе вводили ниже угла левой лопатки, ниже угла правой лопатки вводили 0,5 мл взвеси C45, содержащей $0,5 \times 10^6$ клеток. Контролем служили самцы мышей с перевивкой либо B16/F10, либо C45 в той же дозе и объеме, что и в модель ПМЗО № 1. Для воспроизведения модели ПМЗО № 2 использовали самок мышей, которым последовательно перевивали B16/F10 и КГ. Методика перевивки осуществлялась, как и в модели ПМЗО № 1. Однако, если ниже угла левой лопатки, по-прежнему, вводили 0,5 мл взвеси B16/F10 в физ. растворе в разведении 1:20, то ниже угла правой лопатки вводили 0,5 мл взвеси КГ, содержащей $0,5 \times 10^6$ клеток. Контролем служили самки мышей с перевивкой либо B16/F10, либо КГ в той же дозе и объеме, что и мышам с модель ПМЗО № 2.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи параметрического критерия Стьюдента на персональном компьютере

посредством программы STATISTICA 10.0 и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Все полученные результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении. Часть показателей соответствовало закону, часть не соответствовала. Для тех показателей, которые соответствовали нормальному распределению, мы использовали параметрическую статистику, для тех показателей, распределение которых не соответствовало нормальному распределению, мы использовали непараметрическую статистику. Статистически значимыми считали различия между двумя выборками при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При воспроизведении модели ПМЗО № 1 были получены следующие результаты, они представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, опухоли В16/F10 и С45, перевитые в самостоятельном варианте, появлялись примерно в одни и те же сроки. При этом после перевивки В16/F10 опухоли начинали пальпироваться с 11 суток (3 мыши, 42,8 %), С45 – с 7 суток (1

мышь, 14,3 %) и 10 суток (2 мыши, 28,6 %). Срок окончания появления опухолей у самцов мышей с В16/F10 – 14 суток (1 мышь, 14,3 %) и 15 суток (1 мышь, 14,3 %), у самцов мышей с С45 – 13 суток (1 мышь, 14,3 %). У всех мышей с моделью ПМЗО № 1 опухоли появлялись раньше, уже на 1 неделе после перевивки. При этом опухоль В16/F10 начинала определяться в виде черного просяного зёрнышка начиная с 3 суток после перевивки (2 мыши, 28,6 %), а С45 – в виде белого тяжа длиной 4–5 мм с 4 суток после перевивки (3 мыши, 42,8 %). Срок окончания появления обеих опухолей – 7 суток после перевивки (по 1 мыши, 14,3 %). Таким образом, в модели ПМЗО № 1 при последовательной перевивке опухолей, опухоли В16/F10 появлялись в 3 раза быстрее, а С45 – в 2 раза быстрее, чем при самостоятельной перевивке (таблица 1). Статистически значимой разницы по срокам появления опухолей различной гистологической структуры, как в самостоятельном, так и сочетанном варианте, не было.

Объем опухолей у всех животных измеряли перед гибелью первых мышей с моделью ПМЗО № 1 – на 20 суток после перевивки. Установлено, что объем каждой опухоли, перевитых последовательно на одну мышь, превысил объем соответствующих опу-

Таблица 1. Особенности роста мышинной меланомы В16/F10 и крысиной саркомы 45 в модели ПМЗО № 1 у самцов мышей линии BALB/c Nude, (M ± m)

Объект исследования	Контроль 1 (В16/F10), n = 7	Контроль 2 (С45), n = 7	Модель ПМЗО № 1, n = 7	
			В16/F10	С45
Дата появления опухоли, сут	11,3 ± 0,6	10,9 ± 0,8	4,3 ± 0,4 ¹	5,4 ± 0,6 ²
Объем опухоли через 3 недели после перевивки, см ³	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	2,9 ± 0,3 ¹	3,5 ± 0,3 ²
Продолжительность жизни, сут	30,4 ± 2,3	43,0 ± 2,9	22,0 ± 0,6 ^{1,2}	

Примечание: статистически значимая разница по сравнению: ¹ – с изолированным ростом меланомы В16/F10; ² – с изолированным ростом саркомы 45 ($p < 0,05$). В16/F10 – меланома В16/F10, С45 – саркома 45.

Таблица 2. Особенности роста мышинной меланомы В16/F10 и крысиной КГ в модели ПМЗО № 2 у самок мышей линии BALB/c Nude, (M ± m)

Объект исследования	Контроль 3 (В16/F10), n = 7	Контроль 4 (КГ), n = 7	Модель ПМЗО № 2, n = 7	
			В16/F10	КГ
Дата появления опухоли, сут	12,3 ± 0,5	7,6 ± 0,4 ¹	4,0 ± 0,6 ¹	2,7 ± 0,5 ²
Объем опухоли через 2 недели после перевивки, см ³	0,2 ± 0,09	3,8 ± 0,2 ¹	1,7 ± 0,1 ¹	8,4 ± 0,9 ²
Продолжительность жизни, сут	33,3 ± 2,4	24,9 ± 1,0 ¹	16,6 ± 0,8 ^{1,2}	

Примечание: статистически значимая разница по сравнению: ¹ – с изолированным ростом меланомы В16/F10; ² – с изолированным ростом КГ ($p < 0,05$). В16/F10 – меланома В16/F10, КГ – карцинома Герена.

холей, перевитых в стандартном изолированном варианте: B16/F10 – в 2,2 раза, C45 – в 3,2 раза (табл. 1).

Было обнаружено, что B16/F10 в модели ПМЗО № 1 кроме типичных мест (лёгкие, селезёнка, печень) метастазировала в C45 со стороны, прилегающей к грудной клетке – под капсулу опухолевого узла.

Продолжительность жизни мышей зависела от гистологического типа опухоли и варианта перевивки: изолированного или сочетанного. Максимально долго жили мыши с изолированным ростом крысиной C45: минимальная продолжительность их жизни составила 35 дней (2 мыши, 28,6 %), максимальная – 56 дней (1 мышь, 14,3 %), средняя – 43 дня (табл. 1). Мыши с изолированным ростом B16/F10 жили в среднем на 10 дней меньше, чем мыши с C45, при этом минимальная продолжительность их жизни составила 27 дней (3 мыши, 42,8 %), максимальная – 42 дня (1 мышь, 14,3 %). Меньше всех жили мыши с моделью ПМЗО № 1: средняя продолжительность их жизни была в 1,5 раза ($p < 0,05$) меньше, чем у мышей с изолированным ростом B16/F10, и в 2,0 раза меньше, чем у мышей с изолированным ростом C45 (таблица 1); минимальная продолжительность их жизни составила 21 день (3 мыши, 42,8 %), максимальная – 25 дней (1 мышь, 14,3 %).

Таким образом, при последовательной подкожной перевивке мышинной B16/F10 и крысиной C45 самцам мышей линии BALB/c Nude злокачественный потенциал каждой из опухолей увеличивался, что проявилось в сокращении сроков их появления и увеличении скорости роста опухолей и способствовало уменьшению продолжительности жизни животных с моделью ПМЗО № 1.

При воспроизведении модели ПМЗО № 2 были получены следующие результаты, которые представлены в таблице 2.

У самок мышей линии BALB/c Nude крысиная КГ, при подкожной перевивке, появлялась в среднем на 5 дней раньше ($p < 0,05$), чем мышинная B16/F10, также перевитая под кожу. Срок появления опухоли КГ – с 6 по 9 сутки от момента перевивки, B16/F10 – с 11 по 15 сутки. У самок мышей с последовательной перевивкой двух штаммов, обе опухоли появлялись практически сразу: КГ у первой мыши (14,3 %) – через сутки после перевивки, B16/F10 – через два дня у 2 мышей (28,6 %); срок окончания появления КГ – 4–5 сутки (по 1 мыши, 14,3 %), B16/F10 5 (3 мыши, 42,8 %) – 6 (1 мышь, 14,3 %) сутки. Опухоль B16/F10 имела вид черного просяного зёрнышка, опухоль КГ – белого округлого образования, диаметром $3,2 \pm 0,03$ мм. Таким образом, в модели ПМЗО № 2 обе опухоли появлялись, в среднем, в три раза быстрее, чем при изолированной перевивке, при этом статистически значимой разницы по срокам появления сочетанных опухолей не было (табл. 2). Объем опухолей у мышей во всех группах измеряли перед гибелью первых мышей с моделью ПМЗО № 2 – на 14 сутки от момента перевивки. На рисунке 1 представлена фотография самки с двумя опухолевыми узлами после последовательной перевивки мышинной B16/F10 (слева) и крысиной КГ (справа).

Объем каждой опухоли, последовательно перевитой на одну мышь, превысил объем соответствующих опухолей, перевитых в самостоятельном варианте: опухоль слева (в зоне перевивки B16/F10) по сравнению с одиночной опухолью B16/F10 – в 7,5 раза, опухоль справа (в зоне перевивки КГ) по сравнению с одиночной опухолью КГ – в 2,2 раза (табл. 2). Подкожная опухоль, расположенная в месте перевивки B16/F10, имела нетипичный для меланомы внешний вид: округлую форму, мягко-эластическую упругую консистенцию, светлый цвет

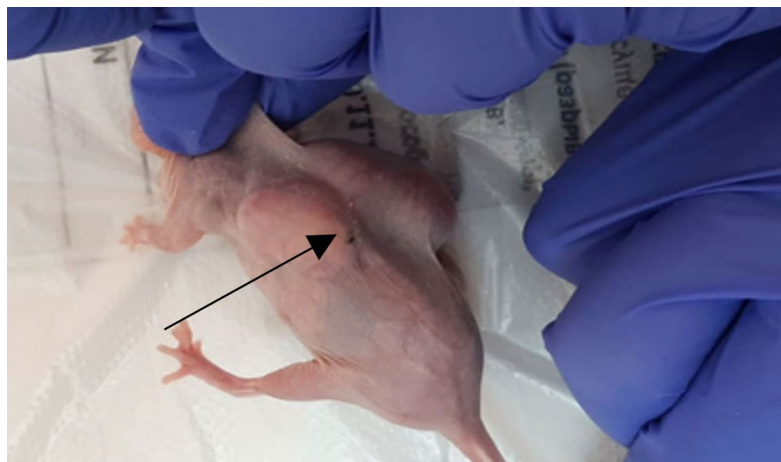


Рис. 1. Вид подкожных опухолей: меланомы B16/F10 (слева) и КГ (справа) у самки линии BALB/c Nude в экспериментальной модели ПМЗО № 2; чёрное пятнышко – место перевивки меланомы (стрелка).

(за исключением небольшого пятнышка – точка перевивки, диаметром $3,4 \pm 0,2$ мм, которое было чёрной окраски, и ярко выраженную венозную сеть на коже (рис. 2).

При вскрытии обнаружено, что КГ у всех мышей метастазировала в В16/F10 и практически полностью подавляла её рост. Большую часть подкожной опухоли, расположенной слева, занимала ткань КГ. Меланома В16/F10 была представлена небольшим «островком» ткани неравномерной окраски, расположенным «сверху» опухолевой ткани КГ. Сразу под кожей в месте введения клеток В16/F10 визуализировался участок опухоли диаметром $3,3 \pm 0,2$ мм чёрной окраски. Вокруг тёмного «центра» располагалась светлая часть В16/F10 такой же рыхлой пастообразной консистенции, как и тёмная часть, диаметром $6,5 \pm 0,3$ мм. На остальном протяжении опухоль слева имела вид вытянутого узла сероватозерозового цвета, плотной упругой консистенции – так же, как и опухоль справа, которая была значительно больше по объёму. Правая и левая опухоли не сливались друг с другом, между ними было небольшое расстояние не менее 2–3 мм. В центре правой опухоли КГ регистрировался небольшой очаг казеозного некроза, диаметром $6,8 \pm 0,2$ мм, слева – некроза не было. Меньшие размеры, отсутствие некроза, визуально более «молодая» ткань КГ слева свидетельствовали о более позднем её возникновении, чем справа, что в сочетании с остатками В16/F10, спаянными с левой опухолью, указывали на метастатическую природу ткани КГ слева. В16/F10 не метастазировала даже на типичные сайты, в том числе лёгкие. Окружное образование под кожей, расположенное ниже левой опухоли, оказалось окончанием грудины, развёрнутой правым опухолевым узлом.

Продолжительность жизни самок мышей с моделью ПМ30 № 2 была минимальной – чуть больше 2 недель (табл. 2). На неделю дольше жили самки мышей с изолированным ростом КГ. Продолжительность жизни самок мышей с В16/F10 оказалась максимальной – более 4 недель (табл. 2).

Таким образом, последовательная подкожная перевивка мышинной В16/F10 и крысиной КГ самкам мышей линии BALB/c Nude способствовала подавлению опухолевого роста В16/F10 и увеличивала злокачественный потенциал КГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая полученные результаты по разработанным и изученным экспериментальным моделью ПМ30 № 1 и моделью ПМ30 № 2 у животных с врождённым, генетически обусловленным иммунодефицитом можно прийти к заключению, что при последовательной перевивке разнородного опухолевого материала «поведение» каждой опухоли зависит от гистологического строения, а, следовательно, и биологической активности обеих опухолей. При разном сочетании одна и та же опухоль в моделью ПМ30 «проявляет себя» по-разному. В одном случае её агрессивность может увеличиваться (В16/F10 при одновременном росте с С45 в моделью ПМ30 № 1 у самцов), что проявляется не только в увеличении скорости её роста, но и в активном метастазировании, в том числе, в другую опухоль (С45). В другом – происходит практически полное подавление её роста второй опухолью (В16/F10 при одновременном росте с КГ в моделью ПМ30 № 2 у самок).

В целом, последовательная подкожная перевивка мышинной В16/F10 и крысиной С45 самкам мышей линии BALB/c Nude увеличивала злокачественный

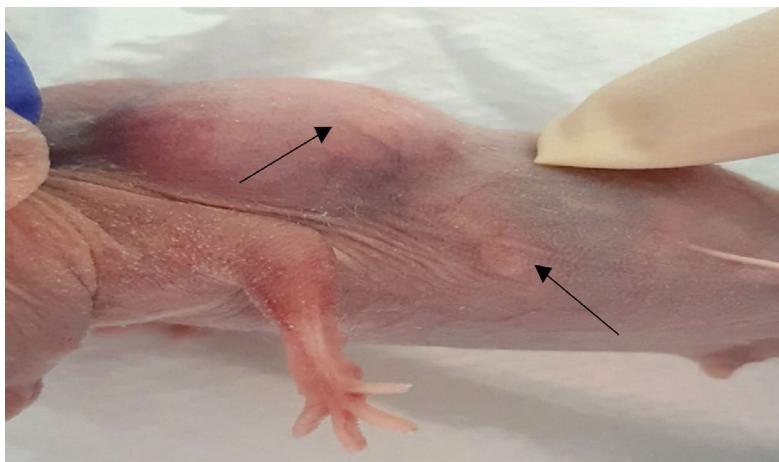


Рис. 2. Вид подкожной опухоли, расположенной слева – сторона перевивки меланомы В16/F10 у самки линии BALB/c Nude в модели ПМ30 № 2, с выраженной венозной сетью (стрелка); ниже опухоли – округлое хрящевидное образование, диаметром около 5–6 мм.

потенциал каждой опухоли: ускорялся срок их появления и увеличивалась скорость роста опухолей, что способствовало уменьшению продолжительности жизни животных. Последовательная подкожная

перевивка мышинной B16/F10 и крысиной КГ самкам мышей линии BALB/c Nude способствовала подавлению опухолевого роста B16/F10 и увеличивала злокачественный потенциал КГ.

Список источников

1. Cheon D-J, Orsulic S. Mouse models of cancer. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:95–119. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.3.121806.154244>
2. Simonetti G, Bertilaccio MTS, Ghia P, Klein U. Mouse models in the study of chronic lymphocytic leukemia pathogenesis and therapy. *Blood.* 2014 Aug 14;124(7):1010–1019. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-577122>
3. TenHacken E, Wu CJ. Understanding CLL biology through mouse models of human genetics. *Blood.* 2021 Dec 23;138(25):2621–2631. <https://doi.org/10.1182/blood.2021011993>
4. Ломшаков А. А., Асташов В. В., Козлов В. И., Рыжакин С. М., Улога М. В., Медянцева Д. А. Морфологическое исследование лимфоидных органов при подозрении на канцерогенез простаты. *Урология.* 2019;(3):89–94. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.3.89-94>
5. Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К., Бандовкина В. А. и др. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы в16/f10 у самцов мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2019;(1(201)):106–111.
6. Saito R, Kobayashi T, Kashima S, Matsumoto K, Ogawa O. Faithful preclinical mouse models for better translation to bedside in the field of immuno-oncology. *Int J Clin Oncol.* 2020 May;25(5):831–841. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01520-z>
7. Кит С. И., Максимов Р. А., Гончарова А. С., Лукбанова Е. А., Карнаухов Н. С., Непомнящая Е. М. и др. Создание пациентоподобной модели рака пищевода на иммунодефицитных мышях. *Сибирский онкологический журнал.* 2020;19(2):70–75. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-2-70-75>
8. Балыкова Л. А., Инчина В. И., Тарасова Т. В., Мосина Л. М., Гвоздиков Е. Н., Хайдар Д. А. и др. Эффективность липосомального доксорубина гидрохлорида в комбинации с циклофосфаном в лечении рака молочной железы в эксперименте. *Исследования и практика в медицине.* 2021;8(4):23–32. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-2>
9. Yarmolinskaya M, Bulgakova O, Abashova E, Borodina V, Tral T. The effectiveness of resveratrol in treatment of PCOS on the basis of experimental model in rats. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(sup1):54–57. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2014665>
10. 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.
11. Mehdi SH, Morris CA, Lee JA, Yoon D. An Improved Animal Model of Multiple Myeloma Bone Disease. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 25;13(17):4277. <https://doi.org/10.3390/cancers13174277>
12. Rossi M, Botta C, Arbitrio M, Grembiale RD, Tagliaferri P, Tassone P. Mouse models of multiple myeloma: technologic platforms and perspectives. *Oncotarget.* 2018 Apr 13;9(28):20119–20133. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24614>
13. Shavit R, Maoz-Segal R, Frizinsky S, Haj-Yahia S, Offengenden I, Machnas-Mayan D, et al. Combined immunodeficiency (CVID and CD4 lymphopenia) is associated with a high risk of malignancy among adults with primary immune deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2021 May;204(2):251–257. <https://doi.org/10.1111/cei.13579>
14. Kiaee F, Azizi G, Rafiemanesh H, Zainaldain H, Sadaat Rizvi F, Alizadeh M, et al. Malignancy in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Oct;15(10):1105–1113. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1658523>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Трепитаки Лидия Константиновна – младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Шейко Елена Александровна ✉ – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>, SPIN: 7293-3480, AuthorID: 479978

Котиева Инга Мовлиевна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>, SPIN: 3478-5811, AuthorID: 637665

Шумарин Константин Александрович – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4362-9303>, SPIN: 5042-4897, AuthorID: 1090463

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, анализ и интерпретация данных;
Каплиева И. В. – концепция и дизайн исследования;
Бандовкина В. А. – ассистенция на операциях;
Сурикова Е. И. – техническое редактирование, обработка материала;
Нескубина И. В. – научное редактирование;
Трепитаки Л. К. – ассистенция на операциях;
Погорелова Ю. А. – ассистенция на операциях;
Черярина Н. Д. – техническое редактирование и обработка материала;
Шейко Е. А. – техническое редактирование;
Котиева И. М. – научное редактирование;
Шумарин К. А. – сбор, анализ и обработка материала.

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПОСТЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПРОШЕДШИХ КУРС КРАНИАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Т. С. Рогова^{1✉}, П. Г. Сакун¹, В. И. Вошедский¹, С. Г. Власов¹, Ю. Ю. Козель¹, В. В. Дмитриева¹,
О. В. Козюк¹, К. С. Асланян², Е. В. Васильева²

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. Областная детская клиническая больница, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ coffeecreeps@yahoo.com

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести анализ физического и нервно-психического развития пациентов детского возраста, прошедших курс краниального облучения в период с 2015 по 2020 гг. в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России и оценить риск развития постлучевых осложнений.

Материалы и методы. Под наблюдением в отделение детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России было госпитализировано 17 детей в возрасте от 3 до 17 лет. Все дети прошли курс конформной лучевой терапии тотально на область головного мозга и первых двух шейных позвонков в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 13 пациентов (76,7 %) прошли курс лучевой терапии ввиду профилактики нейролейкоза с суммарной очаговой дозой 12 Гр (разовая очаговая доза составила 2 Гр), 2 пациента с подтвержденным рецидивом острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (11,65 %), 1 пациент с подтвержденным диагнозом нейролейкоза (5,8 %) и 1 пациент из группы высокого риска (5,8 %) – с суммарной очаговой дозой 18 Гр (разовая очаговая доза составила 2 Гр). Дальнейшее диспансерное наблюдение проводилось на базе ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» в течение 75 мес.

Результаты. Ни у одного из выживших пациентов не было выявлено задержки физического развития. У двух пациентов (11,65 %) были жалобы на повышенную утомляемость, снижение концентрации внимания; один пациент (5,8 %) проявлял немотивированную раздражительность и агрессию во время осмотра. Интеллектуальное развитие соответствовало возрасту у всех пациентов (100 %). Один пациент (5,8 %) испытывал эпизоды тошноты и рвоты (1 степень по шкале СТCAE), три пациента (17,7 %) страдали от головной боли (2 степень по шкале СТCAE), три пациента (17,7 %) предъявляли жалобы на подъем температуры тела до 38 °C (1 степень по шкале СТCAE). Из 17 пациентов с ОЛЛ погибло двое детей в связи с прогрессированием болезни.

Заключение. Учитывая разные временные промежутки между лечением и моментом проведения исследования (от 9 до 75 мес.), краниальное облучение демонстрирует относительную безопасность для пациентов, проходящих лечение в критические периоды развития как физической, так и нервно-психической сферы. Однако, объективная оценка перспективы развития затруднена ввиду относительно маленького срока после прохождения терапии (от 9 до 75 мес.) и небольшой выборки пациентов.

Ключевые слова:

острый лимфобластный лейкоз, гемобластозы, конформная лучевая терапия, краниальное облучение, нейролейкоз, постлучевые осложнения

Для корреспонденции:

Рогова Татьяна Сергеевна – ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: coffeecreeps@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0074-0044>

SPIN: 8280-9470, AuhorID: 1113449

ResearcherID: AAG-1260-2021

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Рогова Т. С., Сакун П. Г., Вошедский В. И., Власов С. Г., Козель Ю. Ю., Дмитриева В. В., Козюк О. В., Асланян К. С., Васильева Е. В. Постлучевые осложнения у детей с острым лимфобластным лейкозом, прошедших курс краниального облучения. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(2): 22-30. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-3>

Статья поступила в редакцию 28.01.2022; одобрена после рецензирования 04.04.2022; принята к публикации 21.06.2022.

© Рогова Т. С., Сакун П. Г., Вошедский В. И., Власов С. Г., Козель Ю. Ю., Дмитриева В. В., Козюк О. В., Асланян К. С., Васильева Е. В., 2022

POST-RADIATION COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WHO UNDERWENT A COURSE OF CRANIAL RADIATION

T. S. Rogova¹✉, P. G. Sakun¹, V. I. Voshedskii¹, S. G. Vlasov¹, Yu. Yu. Kozel¹, V. V. Dmitrieva¹, O. V. Kozyuk¹,
K. S. Aslanyan², E. V. Vasileva²

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ coffeecreeps@yahoo.com

ABSTRACT

Purpose of the study. To analyze the physical and neuropsychiatric development of pediatric patients who underwent cranial irradiation in the period from 2015 to 2020 in the radiotherapy department of the National Research Center of Oncology and to assess the risk of post-radiation complications.

Materials and methods. 17 children aged from 3 to 17 years were hospitalized under medical supervision in the department of pediatric oncology of the National Medical Research Centre for Oncology. All the children underwent a course of conformal radiation therapy totally on the brain area and the first two cervical vertebrae in the radiotherapy department of the National Medical Research Centre for Oncology. 13 patients (76.7 %) underwent radiation therapy due to the prevention of neuroleukemia with a total dose of 12 Gy (a dose per fraction was 2 Gy), 2 patients with a confirmed relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) (11.65 %), 1 patient with a confirmed diagnosis of neuroleukemia (5.8 %) and 1 patient from the high-risk group (5.8 %) – with a total dose of 18 Gy (a dose per fraction was 2 Gy). Further 75 month regular medical checkup was carried out on the basis of the Regional Children's Clinical Hospital for.

Results. None of the surviving patients showed growth retardation. Two patients (11.65 %) complained of increased fatigue, decreased concentration; one patient (5.8 %) showed unmotivated irritability and aggression during the examination. Intellectual development corresponded to age in all patients (100 %). One patient (5.8 %) experienced episodes of nausea and vomiting (grade 1 on the CTCAE scale), three patients (17.7 %) suffered from headache (grade 2 on the CTCAE scale), three patients (17.7 %) complained of fever up to 38 °C (1 degree on the CTCAE scale). Two out of 17 ALL patients died due to disease progression.

Conclusion. Taking into account the different time intervals between treatment and the moment of the study (from 9 to 75 months), cranial irradiation demonstrates relative safety for patients undergoing treatment during critical periods of development of both physical and neuropsychic spheres. However, an objective assessment of the development prospects is difficult due to the relatively short time after undergoing therapy (from 9 to 75 months) and a small sample of patients.

Keywords:

acute lymphoblastic leukemia, hemoblastoses, conformal radiation therapy, cranial irradiation, neuroleukosis, post-radiation complications

For correspondence:

Tatyana S. Rogova – resident at the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: coffeecreeps@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0074-0044>

SPIN: 8280-9470, AuhorID: 1113449

ResearcherID: AAG-1260-2021

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Rogova T. S., Sakun P. G., Voshedskii V. I., Vlasov S. G., Kozel Yu. Yu., Dmitrieva V. V., Kozyuk O. V., Aslanyan K. S., Vasileva E. V. Post-radiation complications in children with acute lymphoblastic leukemia who underwent a course of cranial radiation. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(2): 22-30. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-3>

The article was submitted 28.01.2022; approved after reviewing 04.04.2022; accepted for publication 21.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это злокачественное заболевание системы кроветворения, состоящее в появлении опухолевого клона из клеток – кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки [1]. ОЛЛ является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста: патология занимает 80 % среди гемобластозов [2; 3] и 25 % от всех опухолей [1]. Заболевание встречается в 3–4 случаях на 100 000 детского населения России. За последние 10 лет в Российской Федерации заболеваемость острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) у детей от 0 до 17 лет выросла на 34 % [4], что обосновывает необходимость регулярного пересмотра протоколов диагностики и лечения для разработки более безопасных стратегий терапии с сохранением уровня терапевтического эффекта. Одним из этапов лечения ОЛЛ является лучевая терапия, в частности, краниальное облучение, но данная терапия связана с риском развития непосредственных и отдаленных побочных эффектов [1; 5]. ОЛЛ у детей характеризуется относительно высоким процентом пятилетней бессобытийной выживаемости (> 80 %) [1; 2]. Однако, комплексный подход к лечению, включая лучевую терапию, сопряжен с риском развития лучевых осложнений (патологических изменений в организме, органах и тканях, развивающихся в результате воздействия ионизирующего излучения [5; 6]).

Лучевая терапия как один из этапов лечения острого лимфобластного лейкоза

Краниальное облучение (КО) является стандартным компонентом многих протоколов лечения ОЛЛ. Данный профилактический подход направлен на уничтожение бластных клеток, находящихся в головном мозге, которые не поддаются химиотерапии. Большое значение имеет охватывание площадью облучения всего мозгового отдела черепа и обязательно первые два шейных позвонка. Особое внимание следует обратить на то, чтобы были охвачены ретроорбитальные области, основание черепа, а также глубоко лежащие участки в области средней черепной ямки [1]. Краниальное облучение до суммарной очаговой дозы 12 Гр показано пациентам промежуточной и высокой групп риска в качестве профилактики поражения ЦНС, показанием для повышения суммарной дозы до 18 Гр являются выявление рецидива ОЛЛ или постановка диагноза нейрорлейкоза [1; 5].

Изменения в костной ткани, которые могут прояв-

ляться в промежутке от нескольких мес. до нескольких лет, различны: от легкого кратковременного нарушения остеобластической функции до остеонекроза, остеомиелита, патологического перелома. Лучевые поражения костей, как правило, развиваются спустя 3 мес. и более. Клиника лучевых повреждений костей у детей разнообразна, так доза от 1,5 до 10 Гр в области зон роста костей достаточна для того, чтобы вызвать временную задержку роста кости [1].

Учитывая высокую выживаемость после проведенного комплексного лечения, можно предположить, что облучение головного мозга в детском возрасте при ОЛЛ может способствовать развитию в отдаленной перспективе вторичных опухолей, различные виды неврологического дефицита, включая задержку нервно-психического развития, нарушения эндокринной сферы и другие последствия [5; 7].

Зоны роста костей черепа

Сфено-окципитальный (или сфено-базилярный) синхондроз определяет форму черепа и позвоночника. Он образован задней поверхностью клиновидной кости и базилярной частью затылочной кости. Данное соединение можно сравнить с двумя позвонками, находится в средней части основания черепа. Синхондроз сохраняется до 20–25-летнего возраста; позже он окостеневает, сохраняя свою подвижность. Кинетическая дисфункция синхондроза порождает адаптацию состояния клиновидной и затылочной костей, которая влияет на формирование лицевых костей черепа, физиологические изгибы и структуру позвоночника, которые в будущем могут формировать у ребенка сколиотическую деформацию. Дисфункция сфено-базилярного соединения изменяет форму черепа, результатом при патологии развития формируется асимметричное лицо [8].

В течение первого года жизни появляется еще один центр роста в перегородке носа – сфено-мезоэптимойдальный. Длительность активности зоны роста точно неизвестна. По данным разных авторов, слияние указанного центра роста с центром, расположенным в основной кости, происходит в возрасте от 12 до 25 лет. Хрящевые прослойки между мезоэптимойдным центром роста и близлежащими костями лицевого и мозгового черепа (лобной, боковыми массами решетчатой кости) начинают постепенно оксифицироваться в 2–6 лет [8].

Определенная связь имеется между ростом мозгового отдела черепа и появлением на внутренней поверхности его костей пальцевых вдавлений, хотя

механизм их возникновения еще до конца неясен. Впервые они выявляются в возрасте 1,5–2 лет в области теменных костей, затем в затылочной зоне и лишь к 7–8 годам – в лобной. Максимум своей выраженности пальцевые вдавления достигают в пубертатном периоде, а затем начинают постепенно сглаживаться. После 15 лет выраженность

этих анатомических образований в различных зонах мозгового отдела черепа следующая: затылочная, височная, теменная, лобная (соотношение 10:7:7:7 соответственно). Некоторые данные свидетельствуют о том, что пальцевые вдавления сильнее выражены у детей с запаздывающим умственным развитием, а их отсутствие является важным сим-

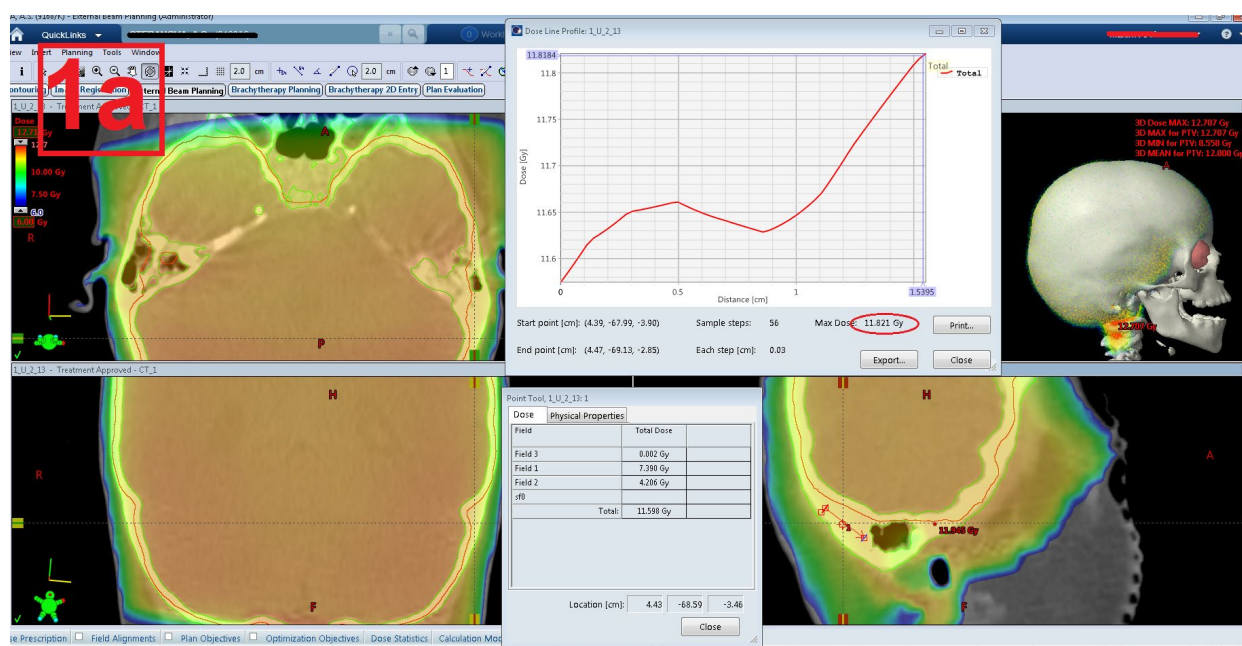


Рис. 1а. Дозная нагрузка на сфено-окципитальную зону роста пациентки М., 4 года. Максимальная доза – 11.821 Гр.

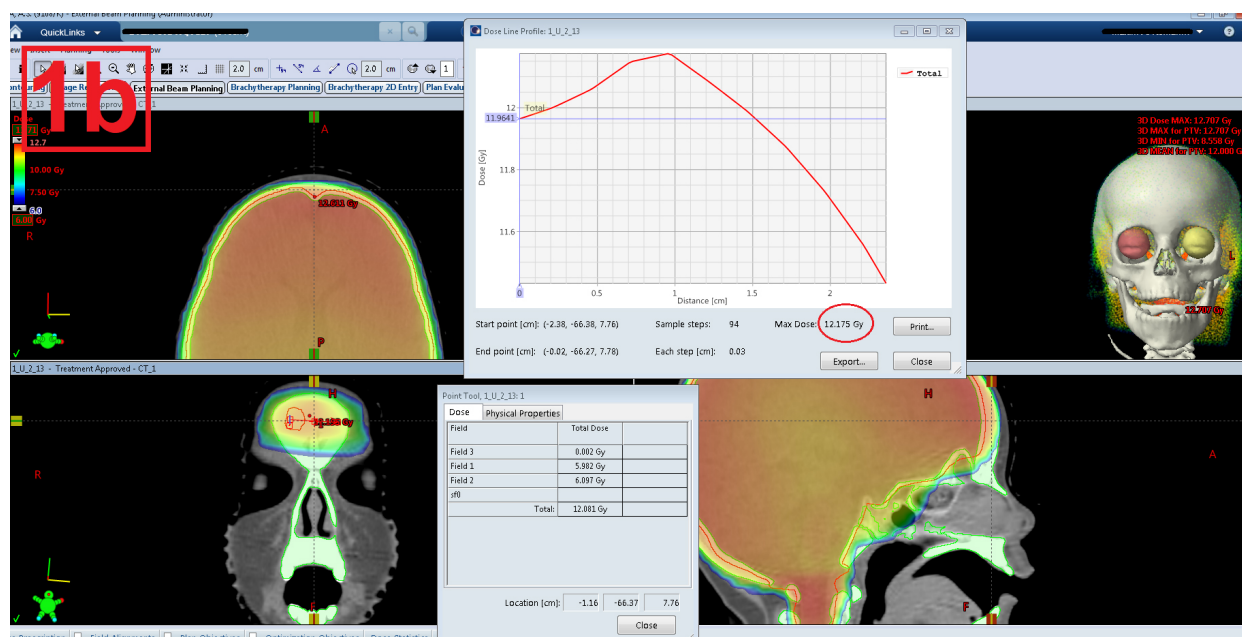


Рис. 1б. Дозная нагрузка на зону роста в области пальцевидных вдавлений лобной кости пациентки М., 4 года. Максимальная доза – 12.175 Гр.

птомом нарушения процессов остеогенеза и обычно сопровождается кортикальной атрофией [8].

Цель исследования: провести анализ физического и нервно-психического развития пациентов детского возраста, прошедших курс краниального облучения в период с 2015 по 2020 гг. в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России и оценить риск развития постлучевых осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2015 по 2020 гг. под наблюдение в отделение детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России было госпитализировано 17 детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет; средний возраст пациентов составил 10 лет и 1 мес., медиана возраста – 10 лет. Для проведения курса краниального

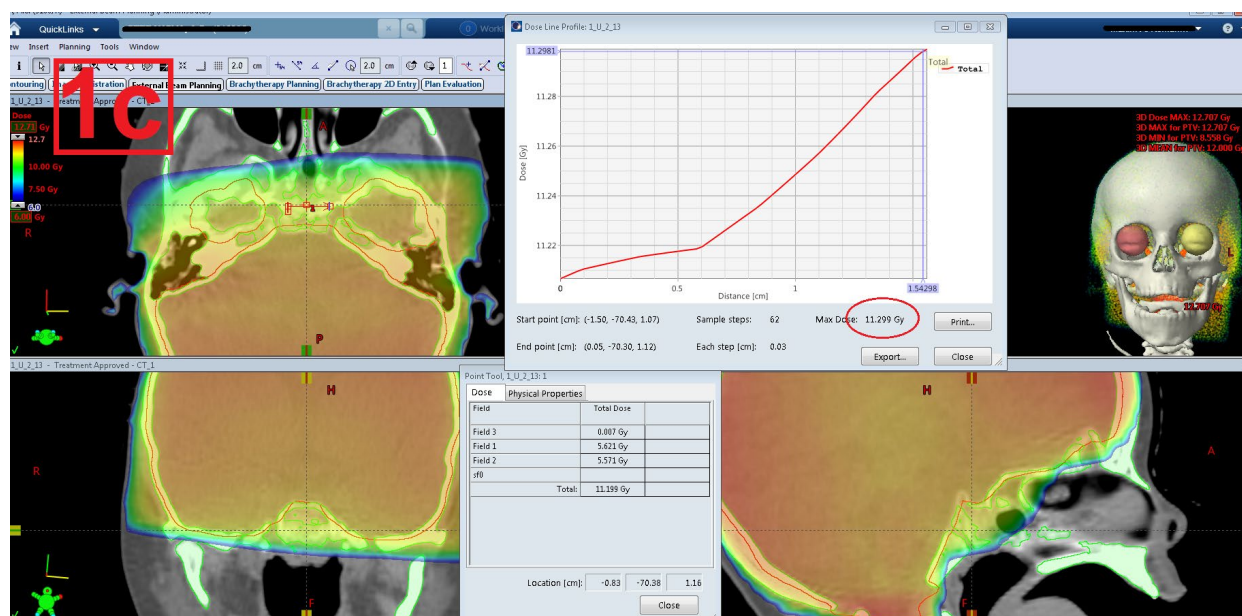


Рис. 1с. Дозная нагрузка на зону роста в области хрящевых прослоек между решетчатой и лобной костью пациентки М., 4 года. Максимальная доза – 11.415 Гр.

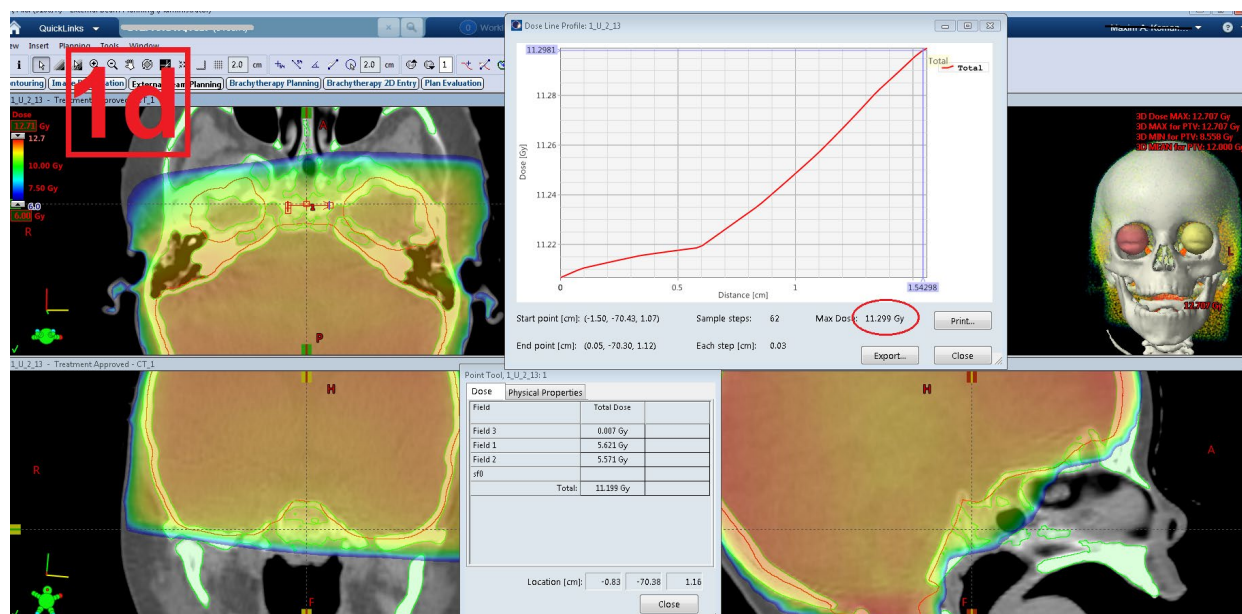


Рис. 1d. Дозная нагрузка на сфено-мезотимпанальную зону роста пациентки М., 4 года. Максимальная доза – 11.299 Гр.

облучения по протоколу лечения острого лимфобластного лейкоза ALL–MB-2015: 10 пациентов (59 %) дошкольного и младшего школьного возраста (3–10 лет) и 7 пациентов (41 %) среднего и старшего школьного возраста (11–17 лет). Соотношение мальчиков и девочек составляло 1:2,5 соответственно. Этап химиотерапии пациенты проходили в отделении детской онкологии. Расчет и верификация плана лучевой терапии проводились индивидуально для каждого пациента в отделении радиотерапии. Все пациенты прошли курс конформной лучевой терапии в режиме IGRT (англ. Image Guided Radiation Therapy, лучевая терапия под контролем изображений) с помощью системы позиционирования ExacTrac (Brainlab) тотально на область головного мозга и первых двух шейных позвонков на аппарате NovalisTx (Varian) с использованием методики VMAT (англ. Volumetric Modulated Arc Therapy, ротационная терапия с объемной модуляцией интенсивности) с энергией облучения 6 МэВ и следующими параметрами покрытия мишени: $V_{95\%} \geq 98\%$, $D_{mean} =$

100 %, $D_{2\%} \leq 107\%$. Фиксация проводилась с помощью индивидуально изготовленных устройств – термопластической маски с плечами и вакуумного матраса. Впоследствии дети проходили диспансерное наблюдение на базе ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» в течение 75 мес. Оценка физического развития проводилась на основании физикального осмотра, антропометрических параметров в соответствии с данными центильных таблиц ВОЗ. Оценка нервно-психического развития проводилась на основании сбора анамнеза, включающего в себя опрос, касающийся эмоционально-вегетативной и психомоторной сфер, анализа поведения, а также неврологического осмотра и тестов, оценивающих память, мышление и внимание. Оценка нежелательных явлений проводилась на основе шкалы токсичности CTCAE 5.0 [9].

Дозная нагрузка

Из 17 пациентов 13 пациентов (75,4 %) прошли курс лучевой терапии с суммарной очаговой дозой

Таблица 1. Соотношение лицевого и мозгового отделов черепа.

Соотношение лицевого отдела черепа к мозговому	Возраст на момент проведения терапии	Возрастная норма	Срок после лучевой терапии
Пациенты 2015 г.			
1:2	17 лет	1:2	75 мес.
1:2	15 лет	1:2	72 мес.
1:3	10 лет	1:3	71 мес.
1:3	9 лет	1:3	69 мес.
Пациенты 2017 г.			
1:3	8 лет	1:3	44 мес.
1:4	6 лет	1:4	41 мес.
Пациенты 2019 г.			
1:3	10 лет	1:3	38 мес.
1:2,5	13 лет	1:3	19 мес.
1:3	8 лет	1:3	18 мес.
Пациенты 2020 г.			
1:2	16 лет	1:2	13 мес.
1:2	17 лет	1:2	13 мес.
1:3	10 лет	1:3	11 мес.
1:4	4 года	1:4	10 мес.
1:4	6 лет	1:4	10 мес.
1:5	3 года	1:5	9 мес.

12 Гр (разовая очаговая доза составила 2 Гр), 4 пациента (24,6 %) – с суммарной очаговой дозой 18 Гр (разовая очаговая доза составила 2 Гр). Были подсчитаны показатели дозных нагрузок на зоны роста костей черепа: сфено-окципитальная зона роста – 11,760 Гр (95 % ДИ 11,673–11,847), зона роста в области пальцевидных вдавлений лобной кости – 11,967 Гр (95 % ДИ 11,835–12,098), зона роста в области хрящевых прослоек между решетчатой и лобной костью – 11,276 Гр (95 % ДИ 11,199–11,354), сфено-мезоэпидуральная зона роста – 11,276 Гр (95 % ДИ 11,199–11,354). Пример плана распределения дозной нагрузки приведен на рис. 1а, 1б, 1с, 1д.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Были проанализированы данные анамнеза 17 пациентов, средний срок наблюдения после облучения у которых составил 42 мес. (от 9 до 75 мес.). Развития

ранних или поздних осложнений в ходе диспансерного наблюдения у пациентов отмечено не было. Несмотря на преобладание пациентов дошкольной и младшей школьной возрастных групп, которые проходят критические периоды развития, ни у одного из выживших пациентов не было выявлено задержки физического развития (табл. 1, 2): соотношения лицевого и мозгового отделов черепа [8] соответствовали нормальным пропорциям у 15 (100 %) пациентов. Отношение окружности головы по возрасту [7] также соответствовало норме у 100 % пациентов: показатели всех детей находились между 25 и 75 перцентилями.

Изменения в эмоционально-вегетативной сфере были выявлены у двух пациентов (11,65 %) в возрасте 10 и 16 лет, которые проявлялись жалобами на повышенную утомляемость, снижение концентрации внимания; в психомоторной сфере и в поведении были отклонения у одного пациента 13 лет (5,8 %), который проявлял немотивированные раздражительность и агрессию во время осмотра. Интеллек-

Таблица 2. Распределение окружности головы (см) по возрасту

Распределение окружности головы (см) по возрасту	Возраст	Возрастная норма (см)	Срок после лучевой терапии
Пациенты 2015 г.			
55	17 лет	55–57	75 мес.
56	15 лет	54–56	72 мес.
53	10 лет	51–54	71 мес.
54	9 лет	50–54	69 мес.
Пациенты 2017 г.			
53	8 лет	50–53	44 мес.
51,5	6 лет	50–52	41 мес.
Пациенты 2019 г.			
54	10 лет	51–54	38 мес.
55	13 лет	52–55	19 мес.
54	8 лет	50–53	18 мес.
Пациенты 2020 г.			
56	16 лет	54–56	13 мес.
57	17 лет	55–57	13 мес.
55	10 лет	51–54	11 мес.
51	4 года	49–51	10 мес.
53	6 лет	50–52	10 мес.
50	3 года	48–50	9 мес.

туальное развитие соответствовало возрасту у всех пациентов (100 %).

Нежелательные явления также наблюдались у незначительной части пациентов. Один пациент в возрасте 6 лет (6,7 %) испытывал эпизоды тошноты и рвоты (1–2 эпизода (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов, что соответствует 1 степени токсичности) в течение двух недель спустя месяц после окончания курса лучевой терапии. Три пациента (20 %) страдали от головной боли, ограничивающей повседневную активность (что соответствует 2 степени токсичности): пациент 8 лет в течение трех мес., пациент 10 лет в течение двух мес. и пациент 6 лет в течение двух недель. У всех трех пациентов жалобы на головные боли появились спустя полтора месяца после курса лучевой терапии. Три пациента 6, 10 и 8 лет (20 %) предъявляли жалобы на подъем температуры тела до 38 °С (что соответствует 1 степени токсичности) в течение полутора мес. спустя месяц после окончания курса лучевой терапии. Других видов токсичности не отмечалось ни у одного из пациентов. Из 17 пациентов с ОЛЛ двое детей погибли в связи с прогрессированием болезни спустя 4 года после прохождения курса лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных катамнеза пациентов, прошедших курс облучения, учитывая разные временные промежутки между лечением и моментом исследования, демонстрирует относительную безопасность стандартов лучевой терапии на фоне ее эффективности. Несмотря на то, что при ОЛЛ облучению головного мозга подвергаются пациенты в критические периоды развития как физической, так и нервно-психической сферы, не было выявлено значительных отклонений и нежелательных реакций. Результаты данных осмотра и физикальных методов исследования подтверждают наличие лишь незначительных и краткосрочных изменений, не влияющих на качество жизни детей на данный момент, однако объективная оценка перспективы физического и нервно-психического развития затруднена ввиду относительно маленького срока после прохождения терапии и небольшой выборки пациентов, а также отсутствия подобного рода исследований в России и за рубежом.

Список источников

1. Карачунский А. И., Румянцева Ю. В., Румянцев А. Г., Попов А. М., Ольшанская Ю. В. Протокол по лечению острого лимфобластного лейкоза у детей. Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, 2015, 250 с. Доступно по: <https://fnkc.ru/docs/ALLMB-2015.pdf>. Дата обращения: 25.06.2021.
2. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2017 Mar 20;35(9):975–983. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7836>
3. Литвицкий П. Ф., Жевак Т. Н. Гемобластозы. Лейкозы лимфоидного происхождения. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(5):457–470. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i5.1620>
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020, 252 с.
5. Vora A, Andreano A, Pui C-H, Hunger SP, Schrappe M, Moericke A, et al. Influence of cranial radiotherapy on outcome in children with acute lymphoblastic leukemia treated with contemporary therapy. J Clin Oncol. 2016 Mar 20;34(9):919–926. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2850>
6. Труфанов Г. Е., Асатуриян М. А., Жаринов Г. М. Лучевая терапия (радиотерапия). 3 изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018, 208 с.
7. Лысова Н. Ф., Айзман Р. И. Возрастная анатомия и физиология. М: ИНФРА-М. 2017, 352 с.
8. ВОЗ. Перцентили: мальчики, девочки «окружность головы-возраст». 2018, 116 с. Доступно по: https://parfcrb.dzo44.ru/upload/files/Приложение_%202_Стандарты_%20ФР_%20ВОЗ_уч._%20пособиеЯГМУ_%282_%29.pdf. Дата обращения: 06.07.2021.
9. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017, 147 с. Доступно по: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Дата обращения: 02.03.2021.

Информация об авторах:

Рогова Татьяна Сергеевна ✉ – ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0074-0044>, SPIN: 8280-9470, AuthorID: 1113449, ResearcherID: AAG-1260-2021

Сакун Павел Георгиевич – к.м.н, врач-радиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 3790-9852, AuthorID: 734600, Scopus Author ID: 56531945400

Вошедский Виталий Игоревич – врач-радиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1405-8329>, SPIN: 4732-4005, AuthorID: 1032685, ResearcherID: Q-6122-2019

Власов Станислав Григорьевич – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-8991>, SPIN: 3001-7426, AuthorID: 1087319

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н, профессор, заведующая отделением детской онкологии, врач-детский онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882

Дмитриева Виктория Викторовна – к.м.н., врач-детский онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4416-7947, AuthorID: 312405

Козюк Ольга Владимировна – врач-детский онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>, SPIN: 1962-1920, AuthorID: 734366

Асланын Карапет Суренович – к.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии с химиотерапией, врач-гематолог, детский онколог, ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Васильева Елена Владиславовна – врач-гематолог, детский онколог, ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 2595-1838, AuthorID: 731952

Вклад авторов:

Рогова Т. С. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала;

Сакун П. Г. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, техническое редактирование;

Вошедский В. И. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, техническое редактирование;

Власов С. Г. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Козель Ю. Ю. – сбор, анализ и интерпретация данных, научное редактирование;

Дмитриева В. В. – сбор, анализ и интерпретация данных, научное редактирование;

Козюк О. В. – сбор, анализ и интерпретация данных;

Асланын К. С. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

Васильева Е. В. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

Ю. В. Ульянова[✉], М. А. Енгибарян, В. Л. Волкова, Н. А. Чертова, И. В. Аединова,
М. В. Баужадзе, И. В. Пустовая

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ 2014_ulia@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Опухоли злокачественной природы, локализующиеся в области головы и шеи, остаются одной из сложнейших проблем при лечении в современной онкологии. Заболеванию подвержена преимущественно трудоспособная часть населения (от 30 до 60 лет). Опухолевые поражения околоносовых пазух приводят к инвалидизации, а также к высокой смертности населения. В общей структуре онкологической заболеваемости опухоли головы и шеи составляют 20–30 %. Жалобы при наличии злокачественной опухоли околоносовых пазух в начальных стадиях незначительные, общее состояние больных не страдает и продолжительное время они не обращаются к врачу. В итоге, пациенты начинают лечение, когда опухолевый процесс достигает III–IV стадии заболевания. В нашей статье представлена наиболее полная информация о причинах возникновения, частоте встречаемости, особенностях течения злокачественных новообразований околоносовых пазух, современных методах диагностики и комплексного лечения этой категории пациентов. Несмотря на большие достижения в лечении злокачественных опухолей представленной локализации, показатели трех- и пятилетней выживаемости остаются неудовлетворительными, в связи с чем, необходим поиск новых эффективных методов лечения. В настоящее время основными методами лечения злокачественных образований данной локализации являются комбинированный и комплексный (сочетание хирургических вмешательств, лучевой терапии и химиотерапии). Стандартным подходом в лечении является радикальное хирургическое удаление первичной опухоли и метастатически-измененных лимфоузлов с последующей лучевой или одномоментной химиолучевой терапией. Химиотерапия в моноварианте используется при наличии нерезектабельных первичных или рецидивных опухолей, отдаленных метастазов или отказе пациента от радикальной хирургической операции. Неоспоримой является необходимость поиска путей совершенствования существующих и разработки новых методов лечения. Также с целью повышения выявляемости болезни на ранних стадиях необходимо обучение врачей первичного звена диагностике опухолевого поражения околоносовых пазух, проявлению онконастороженности узких специалистов (стоматологов, оториноларингологов, челюстно-лицевых хирургов, дерматологов).

Ключевые слова:

злокачественные новообразования придаточных пазух носа, диагностика опухолей злокачественной природы околоносовых пазух, этиологические факторы развития, методы лечения злокачественных образований околоносовых пазух, хронические воспалительные заболевания околоносовых пазух, доброкачественные новообразования придаточных пазух носа

Для корреспонденции:

Ульянова Юлия Викторовна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: 2014_ulia@mail.ru

SPIN: 1276-9063, AuthorID: 457370

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Ульянова Ю. В., Енгибарян М. А., Волкова В. Л., Чертова Н. А., Аединова И. В., Баужадзе М. В., Пустовая И. В. Современные методы диагностики и лечения злокачественных опухолей околоносовых пазух. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(2): 31-40. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-4>

Статья поступила в редакцию 05.10.2021; одобрена после рецензирования 23.03.2022; принята к публикации 21.06.2022.

© Ульянова Ю. В., Енгибарян М. А., Волкова В. Л., Чертова Н. А., Аединова И. В., Баужадзе М. В., Пустовая И. В., 2022

MODERN DIAGNOSTIC AND TREATMENT METHODS IN PARANASAL SINUS MALIGNANT TUMORS

Yu. V. Ulyanova[✉], M. A. Engibaryan, V. L. Volkova, N. A. Chertova, I. V. Aedinova, M. V. Bauzhadze, I. V. Pustovaya

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ 2014_ulia@mail.ru

ABSTRACT

Malignant tumors of the head and neck are still one of the most challenging problems of treatment in modern oncology. The disease affects mainly the capable people (from 30 to 60 years old). Tumor lesions of the paranasal sinuses lead to disability and have a high mortality rate. Head and neck tumors comprise of 20–30 % of all cancer cases. People with early paranasal sinus cancer have minor complaints, their general condition doesn't get affected so they don't seek for medical care in a while. As a result, patients start on treatment at tumor grades III–IV. This article provides the most complete information about the causes, frequency and special features of the course of paranasal sinus cancer, as well as about modern methods of its diagnosis and combination treatment. Despite the great advances in the treatment of these malignant tumors the three and five year survival rates remain unsatisfactory, which requires a research for new effective treatments. Currently the main treatment methods for these malignant tumors are combination and complex (involving surgery, radiotherapy and chemotherapy) treatments. The standard treatment approach includes radical surgical removal of the primary tumor and metastatic lymph nodes followed by radiation or chemoradiation therapy. Chemotherapy as monotherapy is administered in non-resectable primary or recurrent tumors, distant metastases or when a patient refuses the radical surgery. Improvement of existing treatment methods and development of new ones are an essential need. Earlier detection of the disease requires primary care physicians to be trained to diagnose tumor lesions of the paranasal sinuses, and highly specialized physicians (dentists, otorhinolaryngologists, maxillofacial surgeons, dermatologists) to express their cancer alertness.

Keywords:

malignant neoplasms of the paranasal sinuses, diagnostics of tumors of the malignant nature of the paranasal sinuses, etiological factors of development, methods of treating malignant formations of the paranasal sinuses, chronic inflammatory diseases of the paranasal sinuses, benign neoplasms of the paranasal sinuses

For correspondence:

Yuliya V. Ulyanova – Cand. Sci. (Med.), surgeon, department of head and neck tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: 2014_ulia@mail.ru

SPIN: 1276-9063, AuthorID: 457370

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Ulyanova Yu. V., Engibaryan M. A., Volkova V. L., Chertova N. A., Aedinova I. V., Bauzhadze M. V., Pustovaya I. V. Modern diagnostic and treatment methods in paranasal sinus malignant tumors. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(2): 31-40. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-4>

The article was submitted 05.10.2021; approved after reviewing 23.03.2022; accepted for publication 21.06.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Приблизительно 8,8 миллионов человек умирает в год от злокачественных новообразований (Всемирная организация здравоохранения). Заболеваемость в России на 100 000 населения в 2020 г. составила 0,65 человек [1].

Опухоли полости носа и околоносовых синусов составляют от 0,2 до 1,4 % раковых опухолей других органов и от 10 до 20 % новообразований ЛОР-органов [2; 3]. Женщины заболевают с частотой 42,9 %, мужчины – 57,1 % [2–4]. Опухоли, имеющие эпителиальное происхождение, составляют 70–80 %. На долю эстезионейробластомы (как неэпителиальной опухоли) приходится 50–60 % [2]. Бессимптомное течение на ранних стадиях развития опухолей этой локализации является причиной обращения пациентов к онкологу с запущенными процессами [5].

В этиологии развития опухолевых процессов в полости носа и околоносовых синусах большую роль отводят хроническим воспалительным заболеваниям, таким как гаймориты, этмоидиты, фронтиты, риносинуситы (катаральные, полипозные). Также большое влияние на изменения в слизистой оболочке оказывают неблагоприятные природные факторы, химические и физические канцерогенные вещества [6–8].

Воспалительные заболевания, протекающие длительно, с периодическими ремиссиями и обострениями, приводят к различным гиперпластическим процессам в эпителии придаточных пазух, которые могут предшествовать началу малигнизации.

Комплекс специфических и неспецифических механизмов местного и общего иммунитета обеспечивает защиту слизистой оболочки придаточных пазух и полости носа. Факторам локальной защиты принадлежит ведущая роль. Неспецифические факторы являются первичным звеном защиты эпителия слизистой оболочки. Секретция продуктов, обладающих бактерицидными свойствами, таких как интерферон, лизоцим и др., а также мукоцилиарный транспорт, осуществляемый макрофагами и моноцитами фагоцитоз относятся к неспецифическим факторам защиты. Лимфоциты глоточной миндалины и собственной пластинки эпителия обеспечивают специфическую защиту слизистой оболочки [9–12]. Секреторный иммуноглобулин А (IgA) является основным компонентом иммунной защиты слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух от чужеродных воздействий. Его

выработка обеспечивается мукозоассоциированной лимфоидной тканью, которая участвует в формировании и обеспечивает функционирование слизистого иммунитета.

Повреждения эпителия способствуют проникновению патогенов в слизистую оболочку и нарушают постоянную иммунную регуляцию. Венозный застой, отек и утолщение слизистой оболочки, приводящие к нарушению кровоснабжения, являются постоянными спутниками воспалительных процессов в придаточных пазухах и полости носа [12]. В условиях кислородного голодания в слизистой оболочке начинают преобладать анаэробные процессы, что приводит к накоплению недоокисленных обменных продуктов. В связи с изменениями кислотно-щелочного баланса и замедлением мукоцилиарного клиренса происходит застой слизистого секрета. Также за счет продуктов метаболического ацидоза прекращается защитное действие лизоцима. Все перечисленные процессы обеспечивают максимально благоприятные условия для угнетения облигатной непатогенной микрофлоры верхних дыхательных путей и развития патогенных анаэробов.

Большое значение в этиологии злокачественных новообразований пазух играют хронические мелкие травмы слизистой. Они могут возникать из-за воздействия острыми краями разрушенных зубов, неправильно установленных пломб или зубных протезов. В области хронических мелких травм слизистой оболочки опухоли развиваются в 5,2–5,7 %.

Источником развития опухоли могут выступать дистопические очаги, формирующиеся в результате эмбриональных нарушений в процессе слияния различных тканевых зачатков, которое сопровождается формированием зубов и переходом плоского наружного эпителия в мерцательный. Иногда в области альвеолярного отростка верхней челюсти сохраняются эпителиальные зачатки, связанные с формированием зубов, которые также могут дать начало опухолевому перерождению.

Лейкоплакия слизистой оболочки, как один из видов дискератозов, является факультативным предраковым заболеванием. В связи с этим, пациенты подлежат динамическому наблюдению и активному лечению очагов лейкоплакии. Опухоли могут развиваться на фоне полипозного риносинусита и различных папиллом пазух (особенно инвертированной папилломе). Онконастороженность врачей первичного звена, своевременное гистологическое исследование патологических образований прида-

точных пазух позволяет выявить злокачественное перерождение и начать своевременное лечение на ранних стадиях заболевания.

Опухоли придаточных пазух могут исходить из слизистой оболочки альвеолярного и небного отростков верхней челюсти, полости носа и синусов, а также из хрящевой и костной тканей. Чаще всего (70–80 %) встречаются опухоли эпителиального происхождения, до 50 % приходится на плоскоклеточную карциному, 10 % – переходноклеточный рак, у 5–7 % больных диагностируют аденокарциномы.

В результате длительных воспалительных процессов происходит метоплазия цилиндрического эпителия. Этим объясняется развитие в большинстве случаев плоскоклеточных раков из слизистой оболочки, выстилающей полость рта, пазухи, полость носа. Аденокарциномы, аденокистозные раки, цилиндроклеточные раки связаны со злокачественным перерождением железистого эпителия.

Самым частым представителем неэпителиальных опухолей пазух, встречающихся в 15–20 %, является эстезионейробластома или нейроэндокринная опухоль (50–60 %), которая развивается из нейроэпителия обонятельных луковиц. Опухоль обладает высоким потенциалом злокачественности, интенсивным ростом (нередко в полость черепа), часто рецидивирует после лечения [13; 14].

Саркомы верхней челюсти, являющиеся соединительнотканными опухолями, развиваются в основном из верхнечелюстной кости (особенно в области соединительно тканых швов) и встречаются намного реже эпителиальных новообразований [14–16].

Также опухоли верхней челюсти в 0,9 % случаев могут быть вторичными или метастатическими при раке щитовидной железы, молочной железы, почки, меланомы [14]. Клиническая картина метастатических опухолей не имеет специфических признаков, диагноз выставляется при комплексном обследовании и гистологическом исследовании биопсийного материала.

Согласно международной гистологической классификации злокачественных опухолей носа и пазух выделяют следующие виды образований:

I. Эпителиальные опухоли, к которым относят раки – плоскоклеточный, веррукозный (плоскоклеточный), спиноцеллюлярный, переходно-клеточный, аденокистозный, мукоэпидермоидный, недиффе-

ренцированный, аденокарциному, слизистую аденокарциному, другие.

II. Опухоли мягких тканей, к которым относят злокачественную гемангиоперицитому, фибросаркому, рабдомиосаркому, нейрогенную саркому, злокачественную фибросантому и прочие.

III. Выделяют отдельно опухоли костей и хряща, к которым относят хондросаркомы, остеогенные саркомы и прочие.

IV. К опухолям кроветворной и лимфоидной ткани относят лимфомы (лимфосаркомы; ретикулосаркомы; плазмцитомы; болезнь Ходжкина).

V. Существуют смешанные опухоли, к которым относят злокачественную меланому, эстезионейробластома и прочие.

Также в этой классификации выделены отдельно вторичные опухоли (метастатические) и неклассифицируемые опухоли.

Лечение и диагностика (в особенности ранняя) опухолей полости носа и пазух являются сложной задачей и не зависят от гистологического строения. До настоящего времени поиск путей улучшения неудовлетворительных результатов диагностики и лечения не прекращается [17–19].

Цель исследования: осветить актуальность проблемы лечения опухолей околоносовых пазух, необходимость разработки четких алгоритмов диагностики (особенно, ранней), лечения и реабилитации.

Несмотря на огромные достижения в области лучевых методов лечения, хирургических технологий, химиотерапии, прогноз лечения опухолей придаточных пазух и полости носа остается неблагоприятным. Это объясняется тем, что в основном к онкологу попадают пациенту с запущенными распространенными опухолевыми процессами. В начальных стадиях клинические проявления этих опухолей крайне скудны, и больные долгое время не придают им значения и не обращаются за медицинской помощью. Причинами запущенности рака указанных локализаций являются позднее обращение пациентов, недостаточная онконастороженность врачей первичного звена, а соответственно неправильная диагностика и неверная тактика лечения. Такие симптомы, как зубные боли, кровотечения из полости носа, гнойные выделения, односторонняя заложенность носа не настораживают врачей в плане развития опухоли. В результате назначается длительное лечение антибактериальными препара-

тами, физиотерапией и др. [2; 6]. К онкологу пациент направляется, когда опухоль достигает больших размеров, деформирует лицо и сомнений в диагнозе злокачественной опухоли уже нет.

На ранних стадиях развития заболевания возможно установить первично пораженную область. Чаще всего опухоли начинают свое развитие в области решетчатого лабиринта или верхнечелюстной пазухи. Крайне редко первично поражаются основная и лобная пазухи. Одностороннее затруднение носового дыхания может быть одним из первых симптомов поражения верхнечелюстной пазухи, затем могут присоединиться локальные болевые ощущения, выпячивание глазного яблока, гнойные выделения, повторяющиеся кровотечения. Бессимптомный или скрытый период течения заболевания может длиться до одного года [2; 20; 21].

В ходе клинических наблюдений установлена частота встречаемости тех или иных симптомов рака придаточных пазух и полости носа. Одностороннее затруднение дыхания через нос отмечается в 21 % случаев. Выделения из полости носа, которые могут быть слизистыми, гнойными и геморрагическими, наблюдаются в 14,3 % случаев. Повторяющиеся и необильные носовые кровотечения встречаются приблизительно у 5 % больных. Локализованные в области зубов, челюстей, ушей и глаз боли различной интенсивности отмечают 20,4 % больных. В 1,1 % случаев возможны проявления парестезий, анестезий отдельных участков лица. В качестве первого признака заболевания 21 % пациентов отмечают деформацию лица (припухлости в области щек, век, скул, альвеолярного и небного отростков челюстей). У 6,9 % больных возникают такие симптомы, как выпадение, смещение или расшатывание зубов. Со стороны органа зрения также возможно появление таких симптомов, как слезотечение, отеки век, выпячивание глазного яблока и смещение его в различных направлениях, нарушение подвижность глазного яблока и снижение остроты зрения (6,3 % случаев) [2].

Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи встречается в 20 % случаев. В основном поражаются позадиглоточные лимфоузлы и узлы под основанием черепа, затем метастазы обнаруживаются в подчелюстных и глубоких шейных лимфоузлах. Отдаленное метастазирование в другие органы (легкие, головной мозг, печень) не характерно для опухолей этих локализаций и проявляется поздно [22].

Разработан алгоритм обследования больных со злокачественными опухолями придаточных пазух. Он включает в себя физикальный осмотр, рентгенологическое исследование лицевого скелета и органов грудной клетки, видеоэндоскопическое исследование полости носа и глотки, биопсию опухоли с гистологическим исследованием, тонкоигольную аспирационную биопсию увеличенных лимфатических узлов, ультразвуковое исследование лимфоузлов шеи и органов брюшной полости, компьютерную томографию головы с контрастным усилением и др. [2; 23].

Различные виды рентгенологических исследований (рентгенография, компьютерная томография) являются основными диагностическими мероприятиями, позволяющими установить локализацию и распространенность патологического процесса [24; 25]. СРК- и МР-томографии используются для проведения дифференциальной диагностики воспалительных и раковых заболеваний придаточных синусов. При проведении этих исследований возможна детальная оценка зоны перифокального отека, плотности и размеров опухоли в сложных в анатомическом отношении структурах черепа. Возможна точная оценка деструктивных процессов в костях лицевого скелета, наличие или отсутствие прорастания опухоли в полость черепа, поражение жизненно важных структур. Магнитно-резонансная томография позволяет оптимально определить размеры мягкотканного компонента опухоли, а компьютерная томография более точно позволяет оценить целостность костных структур. Также, при небольших по размеру новообразованиях возможно для диагностики использовать позитронно-эмиссионную томографию [20; 26].

Необходимым и обязательным этапом диагностики является биопсия патологического образования придаточных пазух. В гистологическом заключении необходимо указывать гистотип и степень дифференцировки опухолевых клеток, что во многом влияет на выбор оптимального метода лечения.

Тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенных лимфоузлов шеи под контролем УЗИ также является обязательным диагностическим мероприятием. Наличие метастатического поражения шейного лимфоколлектора во многом определяет тактику и выбор метода лечения.

В связи с наличием ряда причин лечение злокачественных новообразований околоносовых синусов и полости носа считается трудным как для врача,

так и для пациента. Анатомически сложная область, возникновение обширных послеоперационных дефектов и функциональных нарушений являются поводом для отказа больных от активного хирургического лечения. Хирургический метод в моноварианте обеспечивает пятилетнюю выживаемость на уровне 18–35 %, сочетание хирургического и лучевого методов – 77,5 %. Наиболее часто (у 50 % больных) заболевание рецидивирует в течение первых 2-х лет от начала лечения [2].

Ведущим компонентом комбинированного и комплексного лечения рака околоносовых пазух является хирургический [2; 23]. Согласно историческим источникам одной из первых операций в онкологии является резекция верхней челюсти по поводу опухоли. Существует множество вариантов хирургических вмешательств по поводу новообразований верхней челюсти (в том числе ринотомия). В литературных источниках описаны противопоказания и показания к хирургическим вмешательствам на верхней челюсти, определены недостатки и преимущества тех или иных доступов, также проанализированы осложнения [2; 27–30]. Объемы и виды операций зависят от распространенности и локализации опухолевого процесса, общего статуса пациента, прогнозируемых осложнений. В связи с высоким риском рецидивирования хирургический метод в моноварианте при опухолевых процессах 3–4 стадии не применяется. До сегодняшнего времени не прекращается поиск путей оптимизации хирургических вмешательств, повышения их радикальности, пластического устранения послеоперационных дефектов, сложного протезирования, а также профессиональной и социальной реабилитации.

Малоэффективной в плане лечения опухолей околоносовых пазух является и лучевая монотерапия [31]. Стойкое излечение возможно в редких случаях на ранних стадиях развития опухоли. Однако, в случае наличия противопоказаний к хирургическому лечению, лучевая терапия является ведущим способом лечения. Лучевая терапия способствует уменьшению размеров опухоли, исчезновению болевых ощущений, восстановлению носового дыхания, что, соответственно, приводит к улучшению самочувствия пациента. К сожалению, лучевая терапия не приводит к полному излечению, а лишь способствует замедлению роста опухоли.

Комбинированный метод, который заключается в сочетании хирургического и лучевого способов, является золотым стандартом в лечении местно-

распространенных опухолей околоносовых пазух [2; 22; 30]. Послеоперационное облучение является более эффективным, чем предоперационное в связи со значительно большей прицельностью, основанной на определении во время операции истинных размеров и распространенности опухоли [32]. Однако даже использование комбинации лучевых и хирургических методов в лечении злокачественных опухолей околоносовых пазух и полости не предотвращает развитие в сравнительно ранние сроки рецидивов заболевания, которые возникают в 30–60 % случаев.

С середины 70-х годов прошлого столетия активно используется в лечении распространенных опухолей системная химиотерапия. Химиотерапию применяют в качестве компонента комплексного лечения (в том числе химиолучевого). Также возможно использование полихимиотерапии в качестве самостоятельного паллиативного метода, когда возможности хирургического и лучевого лечения уже исчерпаны. Наиболее эффективным применением химиотерапии является при опухолях эпителиального происхождения (плоскоклеточных раках). Чаще всего достигается стабилизация опухолевого процесса. При этом регрессия опухоли различной степени выраженности наблюдается в 10–75 % случаев. Анализируя опыт нашего отделения, применение химиотерапии в качестве неоадьювантного компонента не нашло широкого применения в лечении рака околоносовых пазух. В настоящее время благодаря достижениям в области изучения биологии и иммунологии злокачественных опухолей, клеточных технологий, фармакодинамики и фармакокинетики препаратов, а также детальному изучению механизмов их действия, возможности химиотерапии значительно расширяются. Однако, полихимиотерапия в моноварианте никогда не приводит к излечению пациентов и, в основном, применяется в качестве паллиативного воздействия на опухоль в поздних стадиях развития злокачественного процесса.

В настоящее время лечение рака околоносовых пазух зависит от размеров первичного очага (символ T), последовательность лечебных мероприятий отражена в клинических рекомендациях [23].

Хирургическое вмешательство или самостоятельное лучевое лечение показано больным с раком полости носа и решетчатого лабиринта T1-T2N0. Если при гистологическом исследовании операционного материала определяются неблагоприятные

факторы прогноза, такие как внутричерепное распространение и опухолевые клетки в краях резекции, больным назначают послеоперационное облучение или химиолучевую терапию. Такая тактика преследует цель повышения общей выживаемости и уменьшения числа рецидивов заболевания.

При распространенности опухоли, соответствующей символам Т3-Т4а, также рекомендовано хирургическое вмешательство в качестве первого этапа лечения. В случае отказа от операции возможно применение химиолучевой терапии. В качестве адъювантного компонента лечения используется лучевая или конкурентная химиолучевая терапия.

В случае наличия нерезектабельных опухолей (Т4b) или при отказе пациента от выполнения обширной операции проводятся химиолучевая терапия или самостоятельная лучевая терапия. При нерадикальном хирургическом лечении и наличии остаточной опухоли решетчатого лабиринта, пациентам выполняется хирургическое вмешательство или химиолучевое лечение. При распространенности первичной опухоли, соответствующей символу Т1, наличии отрицательных краев резекции, высокой дифференцировки опухолевых клеток, в послеоперационном периоде пациентам показано динамическое наблюдение. Динамическое наблюдение в послеоперационном периоде показано и при раке верхнечелюстной пазухи (Т1-Т2N0). Адъювантное лучевое лечение показано в случае определения неблагоприятных факторов прогноза, таких как периваскулярная, периневральная и лимфатическая инвазия, также при выявлении аденокистозного рака. При обнаружении опухолевых клеток в краях резекции выполняется повторная хирургическая операция с последующим проведением лучевого или химиолучевого лечения.

Больным с местно-распространенными раками гайморовой пазухи, соответствующими Т3-Т4а, выполняется радикальное хирургическое вмешательство с послеоперационным курсом лучевой терапии. В случае обнаружения в краях резекции опухолевых клеток проводится одномоментная химиолучевая терапия, также может быть рекомендовано повторное хирургическое вмешательство.

При нерезектабельных опухолях (Т4b) верхнечелюстной пазухи проводятся химиолучевая терапия или самостоятельная лучевая терапия.

Если у пациентов диагностировано метастатическое поражение лимфатических узлов шеи, одномоментно с операцией на первичном очаге вы-

полняется шейная лимфодиссекция. Объем хирургического вмешательства в этом случае определяется количеством и размерами метастатических очагов. Если при гистологическом исследовании выявляются неблагоприятные факторы прогноза, такие как экстракапсулярное распространение метастазов, положительные края резекции, периневральная, периваскулярная, лимфатическая инвазия, показано проведение адъювантной лучевой или одномоментной химиолучевой терапии.

Радикальное хирургическое вмешательство проводится пациентам с локальными рецидивами рака верхнечелюстной пазухи, наличием остаточной опухоли после нерадикального удаления. В последующем решается вопрос о целесообразности проведения адъювантного лучевого лечения или конкурентной химиолучевой терапии.

В случае выявления нерезектабельных опухолей возможно проведение повторной лучевой терапии, одновременной химиолучевой терапии, либо симптоматического лечения.

Разработаны режимы самостоятельной лучевой терапии при раке околоносовых пазух: ежедневно на область первичного очага и клинически определяемых метастазов в лимфатические узлы шеи фракциями 1,8–2,0 Гр в течение 6–7 недель подводится доза 66–70 Гр.

Самостоятельная одновременная химиолучевая терапия проводится также ежедневно в течение 7 недель. На область первичного очага и лимфатического коллектора подводится доза 70 Гр. Одновременно в 1-й, 22-й и 43-й дни лучевой терапии выполняется введение цисплатина в дозе 100 мг/м² на фоне гипергидратации и форсированного диуреза. Суммарная доза цисплатина за весь период лечения при этом составляет 300 мг/м². Возможна замена цисплатина на карбоплатин в режиме AUC 1,5–2,0 в виде еженедельных введений с первого дня лучевого лечения.

После выполнения хирургических вмешательств адъювантная лучевая (химиолучевая) терапия должна быть проведена в интервале от 6 недель до 3 мес. Удлинение этого интервала является неблагоприятным в плане появления продолженного роста опухоли или рецидива заболевания. Суммарная доза облучения при проведении послеоперационной лучевой терапии составляет 66 Гр на зону первичного очага и 50–54 Гр на область регионарного лимфатического коллектора. При наличии рецидивных нерезектабельных опухолей, а также

при появлении отдаленных метастазов с целью увеличения общей выживаемости применяется моно- или полихимиотерапия препаратами первой линии, к которым относятся цисплатин (карбоплатин), паклитаксел, цетуксимаб [22; 31].

Результаты лечения злокачественных опухолей околоносовых пазух и полости носа, несмотря на большие достижения в онкологии, остаются неудовлетворительными. Комбинированное лечение (сочетание хирургических и лучевых методов) позволяет достичь пятилетней выживаемости при раке I–II стадий у 73,6 % больных, III стадии – у 54,9 % больных, IV стадии – у 24,2 % больных. При выявлении регионарных метастазов в лимфоузлы шеи пятилетняя выживаемость снижается до 37,5 %. При наличии распространенного опухолевого поражения с низкой степенью дифференцировки клеток применяется химиолучевое лечение, которое позволяет добиться положительного клинического результат у 74 % больных. Однако стабилизация опухолевого процесса не является долговременной. Использование хирургического или лучевого метода в моновариантах позволяет достичь пятилетней выживаемости у 18–35 % пациентов, что демонстрирует необходимость проведения комби-

нированного лечения. При условии раннего выявления опухоли и своевременно начатом комбинированном лечении возможно достижение значений общей трех- и пятилетней выживаемости 87,3 % и 83,5 % соответственно. При комплексном лечении местно-распространенных опухолевых процессов околоносовых пазух трехлетняя выживаемость составляет 37,1 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ литературных данных, а также собственный опыт в лечении ограниченных и распространенных опухолей околоносовых пазух и полости носа, свидетельствуют о необходимости совершенствования существующих и разработке новых методов лечения. Обучение врачей первичного звена диагностике опухолевого поражения околоносовых пазух на ранних стадиях, онкоостороженность узких специалистов (стоматологов, оториноларингологов, челюстно-лицевых хирургов, дерматологов) будут способствовать раннему и своевременному выявлению, а соответственно вовремя начатому лечению злокачественных новообразований опухолей органов головы и шеи.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадова А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 252 с.
2. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2013.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадова А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 239 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадова А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
5. Кит О. И., Дурицкий М. Н., Шелякина Т. В., Енгибарян М. А. Особенности выявляемости онкологических заболеваний органов головы и шеи в условиях онкологического учреждения и учреждения общелечебной сети. Современные проблемы науки и образования. 2015;(4):451.
6. Давыдов М. И. Энциклопедия клинической онкологии. М.: РЛС-2024, 2004, 1536 с.
7. d'Errico A, Pasian S, Baratti A, Zanelli R, Alfonzo S, Gilardi L, et al. A case-control study on occupational risk factors for sino-nasal cancer. Occup Environ Med. 2009 Jul;66(7):448–455. <https://doi.org/10.1136/oem.2008.041277>
8. Benninger MS. The impact of cigarette smoking and environmental tobacco smoke on nasal and sinus disease: a review of the literature. Am J Rhinol. 1999 Dec;13(6):435–438. <https://doi.org/10.2500/105065899781329683>
9. Чиж Г. И. Злокачественные опухоли полости носа и околоносовых пазух. Ростов-на-Дону; РостИздат, 2002, 89 с.
10. Чиж Г. И., Соловьева М. А. Анализ злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух в Ростовской области за 35 лет (трудности ранней диагностики). Вестник оториноларингологии. 2002;(1):31–33.
11. Быкова В. П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей. Российская ринология. 1999;(1):5–9.

12. Пискунов С. З., Пискунов Г. З. Диагностика и лечение воспалительных процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1991, 181 с.
13. Клиническая патология: руководство для врачей. Под ред. Паукова В. С. М.: Литтерра, 2018, 768 с.
14. Патологическая анатомия: национальное руководство. Под ред. Пальцева М. А., Кактурского Л. В., Заратьянц О. В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 1264 с.
15. Jarzabski A, Kawecki A, Jagielska B. Olfactory neuroblastoma: own experiences. *Otolaryngol Pol.* 2000;54 Suppl 31:94–97.
16. Gadwal SR, Fanburg-Smith JC, Gannon FH, Thompson LD. Primary chondrosarcoma of the head and neck in pediatric patients: a clinicopathologic study of 14 cases with a review of the literature. *Cancer.* 2000 May 1;88(9):2181–2188.
17. Минкин А. У., Агеев И. С., Коробкина Е. С. Диагностика и лечение злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух. *Российский онкологический журнал.* 2000;(1):33–35.
18. Заболотный Д. И., Митин Ю. В., Безшапочный С. Б. Оториноларингология: учебник. Киев: ВСИ «Медицина», 2010, 498 с.
19. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. Чиссова В. И. изд. 2-е, переработ. и доп. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2010, 542 с.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ethmoid Sinus Tumors. Maxillary Sinus Tumors Version 1.2021.
21. Косоротиков П. И., Дулганов К. П., Нелип В. Е. О раке полости носа и придаточных пазух в Республике Бурятия. Опухоли головы и шеи. Диагностика. Лечение: Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Барнаул, 1999, 78–79 с.
22. De Bondt RBJ, Nelemans PJ, Hofman P a. M, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JMA, et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol.* 2007 Nov;64(2):266–272. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.02.037>
23. Рак полости носа и придаточных пазух. Клинические рекомендации. Москва. Министерство здравоохранения РФ. 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_polosti_nosa.pdf, Дата обращения: 23.03.2022.
24. Харченко В. П., Коробкина Е. С., Минкин А. У. Новые направления в лучевой диагностике распространенных злокачественных опухолей верхней челюсти, слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. *Вопросы онкологии.* 1999;45(1):53–59.
25. Хасанов А. И., Юсупов Б. Ю., Равшанов С. Д. Возможности компьютерной томографии в диагностике злокачественных опухолей полости придаточных пазух и ротоносоглотки. Материалы I Съезда оториноларингологов Республики Узбекистан. Ташкент, 2000, 135 с.
26. Fleming AJ, Smith SP, Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A, et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope.* 2007 Jul;117(7):1173–1179. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31805d017b>
27. Сдвижков А. М. Хирургические аспекты лечения распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1997.
28. Ольшанский В. О., Решетов И. В., Сдвижков А. М., Черкаев В. А. Лечение распространенных злокачественных опухолей носа, околоносовых пазух и верхней челюсти. *Российский онкологический журнал.* 1998;(3):63–67.
29. Денкер А., Брюнингс В. Учебник по болезням уха и дыхательных путей, со включением болезней полости рта. Петроград: Практическая медицина, 1914, 555 с.
30. Зимонт Д. И. Злокачественные опухоли полости носа, околоносовых пазух и глотки. М.: Медгиз, 1957.
31. Стандарты лучевой терапии. Под ред. Каприна А. Д., Костина А. А., Хмелевского Е. В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019, 384 с.
32. Nandwana U, Verma M, Soni TP, Jakhotia N, Patni N, Gupta A, et al. Survival Impact of Postoperative Adjuvant Radiotherapy for Treatment of Advanced Stage Maxillary Sinus Cancer Patients. 2018;12(2);XC01–XC03. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/31045.11155>
33. Болотина Л. В., Владимиров Л. Ю., Деньгина Н. В., Новик А. В., Романов И. С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2019;9(3s2):81–94. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-06>

Информация об авторах:

Ульянова Юлия Викторовна [✉] – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 1276-9063, AuthorID: 457370

Енгибарян Марина Александровна – д.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>, SPIN: 1764-0276, AuthorID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

Волкова Виктория Львовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2674-0755>, SPIN: 8289-6300, AuthorID: 290072

Чертова Наталия Анатольевна – кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9279-9408>, SPIN: 7051-4574, AuthorID: 473541

Аединова Ирина Валентиновна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9904-0539, AuthorID: 734387

Баужадзе Мамука Важаевич – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 5315-3382, AuthorID: 734578

Пустовая Ирина Викторовна – к.м.н., врач-челюстно-лицевой хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 5913-8360, AuthorID: 416789

Вклад авторов:

Ульянова Ю. В. – написание исходного текста, итоговые выводы, написание статьи;

Енгибарян М. А. – научное руководство, концепция исследования, научное редактирование текста;

Волкова В. Л. – сбор материала, обработка материала;

Чертова Н. А. – сбор материала, обработка материала;

Аединова И. В. – анализ материала, доработка текста;

Баужадзе М. В. – сбор материала, обработка материала;

Пустовая И. В. – сбор материала, анализ материала.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ALK-ПОЗИТИВНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Д. А. Харагезов, Ю. Н. Лазутин, Э. А. Мирзоян[✉], А. Г. Милакин, О. Н. Статешный, И. А. Лейман,
М. А. Гаппоева, В. Н. Витковская, К. Д. Иозефи

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Рак легкого (РЛ) занимает первое место в структуре общей онкологической заболеваемости мужского населения. Ежегодно в мире РЛ диагностируется более чем у 1,8 миллиона человек и остается основной причиной смертности от злокачественных новообразований как в развивающихся, так и в развитых странах, а 5-летняя выживаемость, достигающая 19 % вызывает разочарование. Подобные неудовлетворительные исходы объясняются многими факторами, включая диагностику РЛ на поздней стадии, когда излечение остается редким при доступных на сегодняшний день методах лечения. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с хромосомной перестройкой киназы анапластической лимфомы (ALK) чувствителен к таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ТКИ). Опухолевые клетки, содержащие слияние ALK, чувствительны к ингибиторам ТКИ – таргетным препаратам, которые существенно улучшили результаты лечения больных ALK-позитивным НМРЛ, половина из которых выживают более 6,8 года после установления диагноза. Количество пациентов с ALK-позитивным НМРЛ варьируется, так ALK реаранжировки обнаруживаются примерно в 3–7 % аденокарцином легкого, что составляет до 60 000 новых случаев заболевания ежегодно во всем мире. ALK-позитивный НМРЛ наблюдается почти исключительно при аденокарциномах, ассоциированных с лицами более молодого возраста, мужского пола и никогда не курившими или курившими мало. Больным ALK-позитивным НМРЛ I–III стадии показано лечение аналогичное пациентам с НМРЛ дикого типа, включая хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию или мультимодальное лечение в зависимости от стадии опухолевого процесса. В последние десятилетия разработано несколько ALK ТКИ и среди них алектиниб, который в настоящее время является препаратом выбора первой линии терапии больных, не получавших лечения. Изучение механизмов резистентности привело к разработке ингибиторов ALK следующего поколения, которые лучше проникают в центральную нервную систему, активно воздействуя на метастазы в головном мозге. Данный обзор освещает современное состояние и перспективы развития терапии ALK-позитивного НМРЛ.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, киназа анапластической лимфомы (ALK) алектиниб, бригатиниб, кризотиниб, лорлатиниб, церитиниб

Для корреспонденции:

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Гаппоева М. А., Витковская В. Н., Иозефи К. Д. Современное лечение ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(2):41-51. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-5>

Статья поступила в редакцию 25.02.2022; одобрена после рецензирования 06.04.2022; принята к публикации 21.06.2022.

© Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Гаппоева М. А., Витковская В. Н., Иозефи К. Д., 2022

MODERN TREATMENT OF ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

D. A. Kharagezov, Yu. N. Lazutin, E. A. Mirzoyan✉, A. G. Milakin, O. N. Stateshny, I. A. Leyman, M. A. Gappoeva, V. N. Vitkovskaya, K. D. Iozefi

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

ABSTRACT

Lung cancer (LC) takes the first place in the structure of overall oncology in males. More than 1.8 million of new cases of lung cancer (LC) are registered each year worldwide. LC is the leading cause of cancer death in both developing and developed countries, and the 5-years survival rate is as low as 19 %. Many factors explain such unsatisfactory outcomes, including the LC diagnosis at an advanced stage, when the currently available treatments can rarely provide cure. Non-small cell lung cancer (NSCLC) with chromosomal rearrangement of anaplastic lymphoma kinase (ALK) is sensitive to targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Tumor cells containing ALK fusion are sensitive to TKIs – targeted drugs that have significantly improved the results of treatment of patients with ALK-positive NSCLC, half of whom survive more than 6.8 years after diagnosis. The number of patients with ALK-positive NSCLC varies, so ALK rearrangements are detected in about 3–7 % of lung adenocarcinomas, which accounts for up to 60.000 new cases of the disease annually worldwide. ALK-positive NSCLC is observed almost exclusively in adenocarcinomas associated with persons of younger age, male and never smoked or smoked a little. Patients with ALK-positive stage I–III NSCLC are shown treatment similar to patients with wild-type NSCLC, including surgery, radiation therapy, chemotherapy or multimodal treatment, depending on the stage of the tumor process. Numerous ALK TKIs have been developed in recent years, including alectinib, which is the current preferred first-line agent for patients who haven't received therapy. The study of the mechanisms of resistance has led to the development of next-generation ALK inhibitors that better penetrate the central nervous system, actively affecting brain metastases. This review highlights the current state and prospects for the development of ALK-positive NSCLC therapy.

Keywords:

non-small cell lung cancer, anaplastic lymphoma kinase (ALK), alectinib, brigatinib, crizotinib, lorlatinib, ceritinib

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kharagezov D. A., Lazutin Yu. N., Mirzoyan E. A., Milakin A. G., Stateshny O. N., Leyman I. A., Gappoeva M. A., Vitkovskaya V. N., Iozefi K. D. Modern treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(2): 41-51. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-5>

The article was submitted 25.02.2022; approved after reviewing 06.04.2022; accepted for publication 21.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Впервые описанное в 2007 г. слияние гена EML4 (echinoderm microtubule associated protein-like 4) с геном ALK (anaplastic lymphoma kinase), представляет собой хромосомные инверсии, приводящие к конститутивной онкогенной активации. Было установлено, что в небольшом проценте опухолей НМРЛ (3–7 %) присутствует транслокация EML4-ALK [1]. Опухолевые клетки, содержащие слияние ALK, чувствительны к ингибиторам тирозинкиназы (ТКИ), таргетным препаратам, которые существенно улучшили результаты лечения больных ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), половина из которых выживают более 6,8 года после установления диагноза [2].

Количество пациентов с ALK-позитивным НМРЛ варьируется [3], так ALK реаранжировки обнаруживаются примерно в 3–7 % аденокарцином легкого, что составляет до 60 000 новых случаев заболевания ежегодно во всем мире [4]. Данный показатель одинаков как среди населения Запада (3,4 %), так и Востока. ALK-позитивный НМРЛ наблюдается почти исключительно при аденокарциномах, ассоциированных с лицами более молодого возраста (средний возраст 52 г.), мужского пола и никогда не курившими или курившими мало [3].

Больным ALK-позитивным НМРЛ I–III стадии показано лечение аналогичное пациентам с НМРЛ дикого типа, включая хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию или мультимодальное лечение в зависимости от стадии опухолевого процесса. Какую роль будут играть тирозинкиназные ингибиторы (ТКИ) у больных на ранних стадиях заболевания еще предстоит установить. Для пациентов с ранее не леченым метастатическими ALK-мутантным НМРЛ доступны разнообразные ТКИ (табл. 1). Со временем неизбежно возникает лекарственная устойчивость, что привело к разработке более сильнодействующих ALK ТКИ следующего поколения (табл. 2).

Диагностика слияния ALK

Все больные метастатической аденокарциномой легкого должны тестироваться на наличие ALK слияния [5] с использованием флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), иммуногистохимического исследования (ИГХИ) или секвенирования следующего поколения (NGS) [6]. FISH является золотым стандартом для обнаружения реаран-

жировки ALK и использует красные и зеленые зонды для гибридизации с любой стороны точки разрывов транслокации ALK. Данные зонды либо накладываются друг на друга, формируя желтый сигнал для образцов дикого типа, либо проявляются независимыми красными и зелеными сигналами, если присутствует мутация слияния [6].

Альтернативой FISH является ИГХИ, использующее моноклональные антитела к онкогену ALK слияния. NGS выполняется с извлечением геномной ДНК из опухолевых клеток с помощью зондов, нацеленных на опухоль-специфические гены, используя либо плазму, либо опухолевую ткань [7]. Сравнивая три метода между собой, следует отметить, что ИГХИ имеет наибольший положительный показатель – 94,5 %, NGS – 92,7 %, за которым следует FISH – 82,4 % [6].

Ингибиторы тирозинкиназы Кризотиниб

Кризотиниб – первый разработанный ТКИ ALK слияния. Протокол PROFILE 1007 представляет собой клиническое исследование 3 фазы, включившее 347 пациентов с ALK-мутантным НМРЛ, в котором сравнивался кризотиниб с химиотерапией у больных, ранее получавших химиотерапию (табл. 1). Кризотиниб продемонстрировал улучшение уровня частоты объективного ответа (ORR): 65 % против 20 % ($p < 0,001$), выживаемости без прогрессирования (PFS): 7,7 мес. против 3 мес. ($p < 0,001$) и качества жизни [4]. В исследовании 3 фазы PROFILE 1014 сравнивавшем кризотиниб с химиотерапией в первой линии у 343 пациентов, кризотиниб продемонстрировал улучшение ORR до 74 % против 45 % ($p < 0,001$) и PFS до 10,9 мес. против 7,0 мес. ($p < 0,001$) [8]. Разницы в общей выживаемости (ОВ) в обоих исследованиях не выявлено [4; 8]. Приведенные исследования определили роль кризотиниба как стандарта первой линии терапии.

Гастроинтестинальная токсичность является наиболее распространенной неблагоприятной побочной реакцией на кризотиниб с диареей любой степени в 61 % случаев, а 3 или 4 степени в 22 %; рвотой у 46 % и запором у 43 % пациентов. Нарушения функции печени 3 или 4 степени, контролируемые каждые 2 недели в течение первых 2 мес. и далее периодически наблюдались у 14 % пациентов. Кардиотоксичность проявлялась брадикардией и удлинением интервала QT. Нарушения

зрения наблюдались у 71 % пациентов, но только у 1 % были 3 степени или выше [9].

Кризотиниб практически неэффективен при метастазах аденокарциномы легкого в центральную нервную систему (ЦНС), с частотой ответа, едва достигающей 7 % [10]. Головной мозг является наиболее распространенным местом прогрессирования заболевания у пациентов, получающих кризотиниб. Кризотиниб является известным субстратом р-гликопротеинового насоса оттока препарата, ограничивающим его накопление в ЦНС [11]. Отсутствие эффективного воздействия при поражении ЦНС стимулировало разработку ингибиторов нового поколения.

Церитиниб

Церитиниб является ингибитором ALK второго поколения с активностью в отношении IGF-R1, IR и ROS-1. Препарат обладает активностью в отношении кризотиниб-резистентного НМРЛ, так как нацелен на мутации резистентности, такие как L119M и G1269A, а также I1171T и S1206Y. Церитиниб лучше проникает через гематоэнцефалический барьер [12].

Церитиниб одобрен как для терапии не леченых, так и резистентных к кризотинибу больных. Исследование по протоколу ASCEND-5 продемонстрировало преимущество назначения церитини-

ба по сравнению с химиотерапией третьей линии у 231 пациента, предварительно получавших химиотерапию на основе платины и кризотиниба [13]. Протокол ASCEND-4 сравнил церитиниб с химиотерапией у 376 больных, не получавших лечения, в том числе с бессимптомными метастазами в головной мозг. Медиана PFS в группе церитиниба составила 16,6 мес. против 8,1 мес. в группе химиотерапии ($p < 0,00001$) (табл. 1) [14]. Ни протокол ASCEND-4, ни ASCEND-5 не показали улучшения показателей ОВ. Плохая переносимость церитиниба и более высокая эффективность алектиниба препятствовали широкому его применению [15].

Какова роль церитиниба в лечении ALK-позитивного НМРЛ резистентного к алектинибу еще предстоит выяснить. Клиническое исследование ASCEND-9, изучающее эффективность назначения церитиниба больным, которые прогрессировали на алектинибе, демонстрирует ORR равный 25 % и уровень контроля заболевания (DCR) – 70 % [16].

Церитиниб обладает отличной активностью в отношении метастазов в ЦНС с частотой ответа на терапию, достигающей 72 % [17]. Несмотря на высокую активность, медиана PFS больных с метастазами в головной мозг, получавших церитиниб, оказалась короче, чем пациентов, которые не получали данного препарата: 10,7 мес. против 26,3 мес., соответственно [14]. Тем не менее, изучение эффективности

Таблица 1. ALK ТКИ в таргетной терапии первой линии ALK-мутантного НМРЛ

Протокол	Препарат	Группы	N	ORR, %	p	PFS мес.	p	ОВ Мес.	p
PROFILE 1014 [9]	Кризотиниб	Кризотиниб	172	74	< 0,001	10,9	< 0,001	-	0,097
		ХТ	171	45		7,0		47,5	
ASCEND-4 [14]	Церитиниб	Церитиниб	189	72,5	< 0,01	16,6	< 0,00001	-	0,056
		ХТ	187	26,7		8,1		26,2	
J-ALEX [22]	Алектиниб	Алектиниб	103	92	0,072	34,1	< 0,0001	НД	-
		Кризотиниб	104	79		10,2		НД	
ALEX [20]	Алектиниб	Алектиниб	152	83	0,0936	34,8	< 0,001	-	-
		Кризотиниб	151	75,5		10,9		-	
ALESIA [23]	Алектиниб	Алектиниб	125	91	< 0,01	НД	< 0,0001	-	-
		Кризотиниб	62	77		11,1		-	
ALTA-1L [25]	Бригатиниб	Бригатиниб	137	71	-	НД	-	-	-
		Кризотиниб	138	60		9,8		-	

Примечание: N – количество больных, включенных в исследование; ORR (objective response rate) – уровень объективного ответа; PFS (progression-free survival) – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; НД – не достигнута.

и безопасности церитиниба у пациентов с метастазами в головной мозг продолжается в рамках исследования 2-й фазы ASCEND-7 [NCT01828112] [18].

При лечении церитинибом токсичность 3-й или 4-й степени наблюдается у 78 % больных [14]. Гастроинтестинальная токсичность разной степени тяжести отмечается наиболее часто, а именно: диарея в 85 %, тошнота в 69 %, рвота в 66 % и боли в животе в 25 % наблюдений. Более, чем у 70 % больных имеет место нарушение функциональных показателей печени 3 или более высокой степени, клинически проявлявшейся выраженной анорексией, астенией и усталостью [14]. Плохая переносимость рекомендуемой дозы церитиниба 750 мг один раз в день натощак препятствовала его приему [15]. Новая более низкая доза, одобренная FDA, равная 450 мг принимаемая во время еды, улучшила переносимость данной побочной реакции [19].

Алектиниб

Алектиниб является ингибитором ALK второго поколения, который благодаря своей высокой эффективности и превосходному профилю безопасности стал препаратом выбора для первой линии таргетной терапии метастатического ALK-положительного НМРЛ. Не будучи субстратом транспортера оттока р-гликопротеина алектиниб способен проникать в ЦНС [20].

В мировом клиническом исследовании 3 фазы ALEX 303 не леченых больных рандомизированы для таргетной терапии первой линии алектинибом или кризотинибом [20]. Медиана PFS в группе алектиниба достигла 35 мес. против 11 мес. в группе кризотиниба (HR = 0,43, $p < 0,001$) [21]. Аналогичные результаты получены у 207 японских пациентов, включенных в протокол J-ALEX [22], а также в третьем более позднем исследовании 3 фазы ALESIA [23], сравнившем эффективность алектиниба с кризотинибом у больных азиатских стран. Перечисленные исследования сделали алектиниб препаратом выбора для таргетной терапии первой линии (табл. 1).

Кроме того, алектиниб играет важную роль в лечении больных, у которых заболевание прогрессировало при приеме кризотиниба, или отмечена непереносимость последнего препарата. В исследовании 3 фазы ALUR 107 пациентов, ранее получавших химиотерапию и кризотиниб, были сформированы группы для терапии алектинибом или химиотерапии. Медиана PFS в группе таргетной терапии составила 7,1 мес. по сравнению с 1,6 мес. в группе химиотерапии (HR = 0,32, $p < 0,01$) [24].

Превосходная активность алектиниба при метастазах в ЦНС последовательно продемонстрирована во всех исследованиях. В протоколе ALEX время до прогрессирования метастазов

Таблица 2. ALK ТКИ в последующих линиях таргетной терапии ранее леченого ALK-позитивного НМРЛ

Протокол	Препарат	Предыдущее лечение	Группы	N	ORR (%)	p	PFS Мес.	p
PROFILE 1007 [4]	Кризотиниб	ХТ	Кризотиниб	173	65	< 0,001	7,7	< 0,001
			ХТ	174	20		3,0	
ASCEND 5 [38]	Церитиниб	Кризотиниб и/или ХТ	Церитиниб	115	39	< 0,01	5,4	< 0,01
			ХТ	116	7		1,6	
ALUR [24]	Алектиниб	ХТ и Кризотиниб	Алектиниб	72	37,5	< 0,01	7,1	< 0,001
			ХТ	35	3		1,6	
ALTA [26]	Бригатиниб	Кризотиниб	Н Доза	112	48	-	9,2	-
			В Доза	110	53		16,7	
Solomon et al. 2018 [31]	Лорлатиниб	Кризотиниб 2 ТКИ ALK 3 ТКИ ALK	Лорлатиниб	59	НД	-	-	-
			Лорлатиниб	198	7,3		-	
ASCEND 9 [16]	Церитиниб	Алектиниб ± Кризотиниб	Лорлатиниб	111	6,9	-	-	-
			Церитиниб	20	25		3,7	

Примечание: N – количество больных, включенных в исследование; ORR (objective response rate) – уровень объективного ответа; PFS (progression-free survival) – выживаемость без прогрессирования; НД – не достигнута.

в ЦНС оказалось существенно продолжительнее в группе алектиниба по сравнению с группой кризотиниба ($HR = 0,16$, $p < 0,001$) [20]. У 16 пациентов с исходным метастатическим поражением ЦНС, получавших алектиниб, ответы на таргетную терапию достигнуты в 75 % наблюдений. Следовательно, многие больные с метастазами в головной мозг могут лечиться только ТКИ без локального воздействия: хирургического вмешательства и/или лучевой терапии.

Как отмечено выше алектиниб переносится намного лучше, чем кризотиниб, с токсичностью 3–5 степени примерно у 40 % пациентов [20; 24]. Профиль побочных неблагоприятных явлений включает: анемию в 20 %, тошноту в 14 %, диарею в 12 %, рвоту в 7 % и повышенный уровень билирубина в 15 %. Алектиниб вызывает миалгии в 16 % наблюдений в связи с чем уровни креатинкиназы (КК) контролируются каждые 2 недели в течение первого месяца терапии. Реже в 5 % отмечается фотосенсибилизация [20].

Бригатиниб

Бригатиниб – пероральный ТКИ второго поколения, который способен преодолевать несколько мутаций резистентности к кризотинибу. Бригатиниб показан для таргетной терапии ALK-позитивного НМРЛ у больных с прогрессированием заболевания на фоне приема кризотиниба, кроме того, продолжаются исследования по его назначению в первой линии.

В исследовании ALTA-1L 275 не леченых больных распределены на группы для терапии бригатинибом или кризотинибом. После 12 мес. последующего наблюдения PFS в группе бригатиниба составила 67 % против 43 % в группе кризотиниба ($HR = 0,49$, $p < 0,001$) [25]. ОВ в протоколах таргетной терапии первой линии ещё не изучена. Нет исследований, сравнивающих эффективность бригатиниба с алектинибом у не леченых больных. Вместе с тем применение бригатиниба считается перспективным у пациентов рефрактерных к кризотинибу с медианой PFS 16,7 мес. в недавнем исследовании 2 фазы [26]. Имеются данные, подтверждающие, что применение бригатиниба во время прогрессирования на алектинибе улучшает медиану PFS с 4,4 до 6,6 мес. [27; 28].

Бригатиниб проявил превосходную активность у 78 % пациентов с измеримыми метастазами в головной мозг при таргетной терапии первой линии.

Обновленные результаты исследования 2 фазы показали, что рефрактерные к кризотинибу больные с измеримыми поражениями ЦНС достигли уровня объективного ответа 67 % с медианой PFS 18,4 мес. [29].

В протоколе ALTA-1L неблагоприятные побочные явления 3 и более высокой степени имели место в 61 % наблюдений за 136 больными, получавшими бригатиниб [25]. Как и другие ингибиторы ALK бригатиниб характеризуется наиболее частыми гастроинтестинальными нежелательными побочными явлениями любой степени тяжести в 49 %, повышенной креатининкиназой в 39 % и аламинотрансферазой (АЛТ) в 19 % [25]. Также наблюдается повышение уровня амилазы в 19 % и липазы в 14 % наблюдений, и кардиотоксичность в виде брадикардии [25]. Артериальное давление следует контролировать до начала приема бригатиниба и далее ежемесячно, поскольку артериальная гипертензия наблюдается у 23 % больных [30].

Отличительной особенностью бригатиниба является возможность острого развития тяжелой легочной токсичности. Нежелательное побочное явление, как правило, возникает в течение 24–48 часов после начала терапии, клинически манифестирует одышкой, снижением сатурации кислорода, а рентгенологически проявляется помутнением в виде «матового стекла» и интерстициальными затемнениями [12]. Описанная реакция развивается у 3–6 % больных и, вероятно, чаще встречается у пациентов ранее леченных кризотинибом, и зависит от дозы [12; 25; 26]. У больных с вновь появившимися или ухудшающимися респираторными симптомами следует провести срочную диагностику для исключения пневмонита, а при его подтверждении бригатиниб следует отменить [30].

Лорлатиниб

Лорлатиниб является селективным ингибитором ALK и ROS1 третьего поколения [1], который демонстрирует ORR в 57 % у больных с мутацией G1202R, как правило, обнаруживаемой после применения ингибиторов ALK второго поколения.

Современное исследование 2 фазы проведено в группе из 228 больных ALK-позитивным НМРЛ, ранее перенесших многокомпонентное лечение. Клинический статус варьировался в зависимости от предшествующей терапии ТКИ. Пациенты, получавшие только кризотиниб, продемонстрировали ORR равный 69 %. Медиана PFS не была

достигнута. Больные, получившие таргетную терапию двумя или более ALK ТКИ, имели ORR равный 39 % с медианой PFS – 6,9 мес. [31].

Продолжающееся исследование 3 фазы по протоколу «CROWN» [NCT03052608] рандомизирует больных не леченым ALK-позитивным НМРЛ либо в группу для терапии лорлатинибом, либо в группу терапии кризотинибом в первой линии [32]. Французское исследование LORLATU [NCT 02327477] изучает последовательность терапии у больных, получающих лорлатиниб [33]. Исследований, сравнивающих лорлатиниб с химиотерапией при резистентном к алектинибу НМРЛ, ещё не проводилось.

Соотношение концентрации лорлатиниба в спинномозговой жидкости и плазме крови в ранних исследованиях составило 0,75, что подтверждает значительное проникновение препарата в ЦНС. У больных с исходными метастазами в головной мозг, ранее принимавших, по крайней мере, один ALK ТКИ, частота объективного ответа составила 63 %, а медиана продолжительности ответа на лечение 14,5 мес. [33].

Выраженная гиперлипидемия 3–4 степени наблюдается у 31 % больных, при которой 81 % пациентов нуждаются в гиполипидемической терапии [34]. Периферические отеки отмечены у 43 % пациентов в сочетании с периферической нейропатией у 30 %. Неврологические расстройства имеют место у 39 % пациентов, включая изменение когнитивных функций в 23 %, настроения в 22 % и речи в 8 %. Большинство когнитивных расстройств оказались умеренными и легко обратимыми при снижении дозы [34].

Энсартиниб (X-396) является новым ТКИ, обладающим активностью в отношении ALK и ROS1 мутаций резистентности к кризотинибу, таких как L1196M и C1156Y [35]. В недавнем исследовании ORR составил 60 % при медиане PFS 26,2 мес. [35]. Препарат проявляет активность у пациентов, ранее получавших ALK ТКИ второго поколения с ORR = 23 %, а также у больных, которые ранее получали от 2 до 5 различных схем таргетной терапии ALK ТКИ. Уровень ответа метастазов в головной мозг достигающий 64 % и уровень контроля заболевания равный 92,9 % следует признать особенно многообещающими [35]. Клиническое исследование 3 фазы по протоколу eXalt3 [NCT02767804], в настоящее время сравнивает энсартиниб с кризотинибом [36].

Энтректиниб ещё один новый ингибитор ALK. Современное исследование 1 фазы показало, что

энтректиниб обладает высокой эффективностью у больных НМРЛ, несущим реаранжировки NTRK, ROS1 и ALK. Однако у пациентов, ранее получавших ингибиторы ALK, препарат не вызвал никаких реакций [37].

Репотрентиниб – ROS, TRK-A и ALK ингибитор следующего поколения, демонстрирует существенные предварительные результаты в клиническом исследовании Trident-1 [NCT03093116], которое ещё продолжается [38].

Механизмы резистентности

Мутации в домене ALK киназы наиболее хорошо описанный механизм резистентности к ТКИ, встречающийся у 20–36 % пациентов, получающих лечение кризотинибом и 50 % больных, получающих ТКИ ALK второго поколения [39]. Каждый ТКИ связан с индивидуальным спектром мутаций. Генетический анализ 103 биоптатов ALK-позитивных опухолей от пациентов, получавших различные ингибиторы ALK, выявил, что L1196M является наиболее распространенной мутацией, обнаруженной при резистентности к кризотинибу [39]. Мутация резистентности G1202R часто встречается после использования препаратов второго поколения, включая: церитиниб в 21 %, алектиниб в 29 % и бригатиниб в 43 % [24; 30]. Несмотря на то, что мутация G1202R создает высокую резистентность, она преодолевается лорлатинибом [39]. О резистентности к лорлатинибу мало известно.

Механизмы резистентности возникают и за пределами домена ALK киназы. Амплификация ALK происходит примерно в 10 % образцов, устойчивых к кризотинибу, либо изолированно, либо с другими мутациями. Активация обходного сигнального пути является еще одним механизмом устойчивости с активацией рецептора EGFR [40].

После того как возможности таргетной терапии исчерпаны, применяется химиотерапия с или без иммунотерапии. Применение комбинированной химиоиммунотерапии подтверждается изучением подгруппы из 111 больных НМРЛ, несущим мутации EGFR и ALK из исследования IMpower150. Комбинация карбоплатина, паклитаксела, бевацизумаба и атезолизумаба продемонстрировала улучшение PFS до 9,7 мес. по сравнению только с химиотерапией 6,1 мес. [41].

Кроме исследования IMpower150, данные, подтверждающие эффективность назначения иммунотерапии больным ALK-мутантным НМРЛ,

являются явно недостаточными. В исследованиях по иммуно- и химиоиммунотерапии у больных ALK-мутантным НМРЛ наблюдаются малоудовлетворительные результаты [42; 43]. Кроме того, экстраполяция данных по EGFR [44] приводит к проблемам безопасности проведения терапии либо ТКИ, либо иммунотерапии [45]. Тестирование на ALK должно производиться до начала химиоиммунотерапии, чтобы избежать повышенного риска токсичности.

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что алектиниб в настоящее время является препаратом выбора для таргетной терапии первой линии ALK-позитивного метастатического НМРЛ [5]. Такое предпочтение основано на высокой эффективности, приемлемом профиле неблагоприятных токсических явлений и активности в отношении метастазов в ЦНС по сравнению с кризотинибом [20]. Бригатиниб, церитиниб и кризотиниб остаются вариантами таргетной терапии первой линии и рассматриваются в контексте конкретных клинических обстоятельств. Лорлатиниб следует назначать больным с прогрессированием заболевания на фоне лечения алектинибом.

Превосходная активность алектиниба и брига-тиниба способна лечить метастазы в ЦНС таргетной терапией, тем самым позволяя отсрочить или даже избежать использования лучевой терапии или хирургического вмешательства [17; 20; 26; 29]. У пациентов с прогрессированием метастазов в головной мозг на фоне лечения алектинибом рационально назначение лорлатиниба [33].

Результаты таргетной терапии брига-тинибом для достоверной оценки нуждаются в продолженном наблюдении. Энсартиниб, энтректиниб и репотректиниб продолжают изучаться в клинических исследованиях, их роль в таргетной терапии

ALK-мутантного НМРЛ также ещё предстоит определить. Необходимы дополнительные данные относительно оптимального лечения после терапии ТКИ ALK, будь то химиотерапия или химиоиммунотерапия.

В настоящее время исследуются возможности периоперационного применения ТКИ ALK. Кризотиниб изучается в неоадьювантном [NCT03088930] [46], а также в адьювантном режиме в рамках крупного, многоцентрового исследования ALCHEMIST (Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Tri I) [NCT02201992] [NCT02201992] [47; 48].

Продолжающееся исследование 3 фазы ALINA изучает эффективность и безопасность назначения алектиниба по сравнению с химиотерапией на основе платины у радикально прооперированных больных IB-IIIА стадией ALK-позитивного НМРЛ в качестве адьювантной терапии [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогресс в лечении ALK-положительного НМРЛ, достигнутый за последнее десятилетие, очевиден. Разработаны четыре ALK ингибитора, которые в настоящее время одобрены как для первой линии таргетной терапии, так и в качестве дополнительных опций доступных во время прогрессирования заболевания. ALK ингибиторы нового поколения демонстрируют отличную активность в отношении метастатического поражения ЦНС. Современные направления исследований включают разработку ALK ингибиторов следующего поколения, изучение их роли в нео- и/или адьювантной терапии и оптимальной тактики лекарственного лечения, когда имеющиеся варианты таргетной терапии уже исчерпаны.

Список источников

1. Владимирова Л. Ю., Кит О. И., Шолохова Е. А. Роль гистологического и молекулярного анализа в выборе метода лечения немелкоклеточного рака легкого поздних стадий. 2012;(8(241)):9–22.
2. Pacheco JM, Gao D, Smith D, Purcell T, Hancock M, Bunn P, et al. Natural History and Factors Associated with Overall Survival in Stage IV ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2019 Apr;14(4):691–700. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.12.014>
3. Hofman P. ALK in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Pathobiology, Epidemiology, Detection from Tumor Tissue and Algorithm Diagnosis in a Daily Practice. Cancers (Basel). 2017 Aug 12;9(8):107. <https://doi.org/10.3390/cancers9080107>
4. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2385–2394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>

5. NCCN. Non-small cell lung cancer (Version 6.2019). Доступно по: https://www.nccn.org/guidelines/category_1, Дата обращения: 04.04.2022.
6. Lin C, Shi X, Yang S, Zhao J, He Q, Jin Y, et al. Comparison of ALK detection by FISH, IHC and NGS to predict benefit from crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019 May;131:62–68. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.018>
7. Supplee JG, Milan MSD, Lim LP, Potts KT, Sholl LM, Oxnard GR, et al. Sensitivity of next-generation sequencing assays detecting oncogenic fusions in plasma cell-free DNA. *Lung Cancer*. 2019 Aug;134:96–99. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.004>
8. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2251–2258. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4794>
9. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167–2167. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>
10. Costa DB, Shaw AT, Ou S-HI, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn M-J, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1881–1888. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.0539>
11. Metro G, Lunardi G, Floridi P, Pascali JP, Marcomigni L, Chiari R, et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. *J Thorac Oncol*. 2015 May;10(5):e26–e27. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000468>
12. Dagogo-Jack I, Shaw AT, Riely GJ. Optimizing treatment for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 May;101(5):625–633. <https://doi.org/10.1002/cpt.653>
13. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):874–886. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30339-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X)
14. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10072):917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
15. Wu F, Ou S-HI. ASCEND-5: too little too late? *J Thorac Dis*. 2017 Oct;9(10):3477–3479. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.147>
16. Hida T, Seto T, Horinouchi H, Maemondo M, Takeda M, Hotta K, et al. Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9. *Cancer Sci*. 2018 Sep;109(9):2863–2872. <https://doi.org/10.1111/cas.13721>
17. Crino L, Ahn M-J, De Marinis F, Groen HJM, Wakelee H, Hida T, et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 20;34(24):2866–2873. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.5936>
18. LDK378 versus chemotherapy in ALK rearranged (ALK Positive) patients previously treated with chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib. Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112>, Дата обращения: 04.04.2022.
19. Cho BC, Kim D-W, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2017 Sep;12(9):1357–1367. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.07.005>
20. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):829–838. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>
21. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol*. 2019 Jul;14(7):1233–1243. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.007>
22. Seto T, Nishio M, Hida T, Nokihara H, Morise M, Kim Y, et al. Final PFS analysis and safety data from the phase III J-ALEX study of alectinib (ALC) vs. crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019 May 20;37:9092. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.11.025>
23. Zhou C, Kim S-W, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2019 May;7(5):437–446. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30053-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30053-0)
24. Novello S, Mazières J, Oh I-J, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pre-

treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018 Jun 1;29(6):1409–1416. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121>

25. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2027–2039. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171>

26. Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, Reckamp KL, Hansen KH, Kim S-W, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;35(22):2490–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904>

27. Descourt R, Perol M, Rousseau-Bussac G, Planchard D, Mennecier B, Wislez M, et al. Brigatinib in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer pretreated with sequential ALK inhibitors: A multicentric real-world study (BRIGALK study). *Lung Cancer.* 2019 Oct;136:109–114. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1)

28. Stinchcombe T, Doebele R, Wang X, Gerber D, Horn L, Camidge R. Preliminary results of single arm phase 2 trial of brigatinib in patients (pts) with progression disease (PD) after next-generation (NG) anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in ALK + non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology.* 2019 May 20;37:9027. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9027

29. Huber R, Kim D-S, Ahn M-J, Langer C, Tiseo M, West H, et al. Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline (BL) brain lesion status. *Journal of Clinical Oncology.* 2018 May 20;36:9061. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00505>

30. Camidge DR, Pabani A, Miller RM, Rizvi NA, Bazhenova L. Management Strategies for Early-Onset Pulmonary Events Associated with Brigatinib. *J Thorac Oncol.* 2019 Sep;14(9):1547–1555. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.028>

31. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1654–1667. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1)

32. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Nov 19;383(21):2018–2029. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>

33. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1590–1599. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0)

34. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD, et al. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist.* 2019 Aug;24(8):1103–1110. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0380>

35. Horn L, Infante JR, Reckamp KL, Blumenschein GR, Leal TA, Waqar SN, et al. Ensartinib (X-396) in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a First-in-Human Phase I/II, Multicenter Study. *Clin Cancer Res.* 2018 Jun 15;24(12):2771–2779. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2398>

36. Singhi EK, Horn L. Background and rationale of the eXalt3 trial investigating X-396 in the treatment of ALK+ non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2018 Aug;14(18):1781–1787. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0619>

37. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017 Apr;7(4):400–409. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1237>

38. Drilon A, Ou S-HI, Cho BC, Kim D-W, Lee J, Lin JJ, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent-Front Mutations. *Cancer Discov.* 2018 Oct;8(10):1227–1236. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0484>

39. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016 Oct;6(10):1118–1133. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596>

40. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med.* 2012 Feb 8;4(120):120ra17. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003316>

41. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2288–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>

42. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)

43. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255–265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)
44. Yang JC-H, Shepherd FA, Kim D-W, Lee G-W, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib Plus Durvalumab versus Osimertinib Monotherapy in EGFR T790M-Positive NSCLC following Previous EGFR TKI Therapy: CAURAL Brief Report. *J Thorac Oncol*. 2019 May;14(5):933–939. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.001>
45. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, Iqbal AN, Gadgeel SM, Girshman J, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):839–844. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz077>
46. Evaluating crizotinib in the neoadjuvant setting in patients with non-small cell lung cancer. Доступно по: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088930>, Дата обращения: 04.04.2022.
47. Genetic testing in screening patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer that has been or will be removed by surgery (The ALCHEMIST Screening Trial). Доступно по: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194738>, Дата обращения: 04.04.2022.
48. Crizotinib in treating patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer that has been removed by surgery and ALK fusion mutations (An ALCHEMIST Treatment Trial). Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201992>, Дата обращения: 04.04.2022.
49. Solomon B, Ahn JS, Barlesi F, Dziadziuszko R, Nishio M, Shaw A, et al. ALINA: A phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK +) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019 May 20;37:TPS8569. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS8569

Информация об авторах:

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., хирург, заведующий отделением торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакоабдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Мирзоян Эллада Арменовна  – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Гаппоева Мадина Асланбековна – онколог клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0783-8626>

Витковская Виктория Николаевна – онколог клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9603-1607>

Иозефи Кристиан Дмитриевич – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Вклад авторов:

Харагезов Д. А. – научное редактирование;

Лазутин Ю. Н. – написание текста, обработка материала;

Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Гаппоева М. А., Витковская В. Н., Иозефи К. Д. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.

ПОКАЗАТЕЛЬ КОПИЙНОСТИ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ КАК МАРКЕР КЛИНИЧЕСКОГО ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

А. А. Маслов, Л. Х. Чалхадян[✉], С. А. Малинин, Г. В. Каминский, Э. А. Мирзоян

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ gabo80.80@inbox.ru

РЕЗЮМЕ

Аномальная копийность генов – особый тип генетических полиморфизмов, является отличительной чертой большинства солидных опухолей, включая колоректальный рак.

Аномальная копийность генов приводит к специфическому для опухоли геномному дисбалансу, который проявляется уже в предраковых поражениях-предшественниках. Целью данного обзора стала систематизация разобщенных данных о наблюдаемых при колоректальном раке изменениях копийности генов и их влиянии на исход заболевания и ответ на терапию. Были проанализированы данные 58 исследований по изменению числа копий генов и их экспрессии в первичных карциномах, клеточных линиях и экспериментальных моделях. В данном обзоре рассмотрен спектр генетических изменений, которые приводят к колоректальному раку, описаны наиболее частые изменения количества копий генов на разных стадиях заболевания, и изменения количества копий генов, которые потенциально могут повлиять на исход болезни отдельных пациентов или их ответ на проводимую терапию. Фактически, абберрантная копийность генов как форма хромосомного дисбаланса затрагивает целый ряд генов, обеспечивающих метаболическое избирательное преимущество для опухолевой клетки. Изменения числа копий генов у больных колоректальным раком не только положительно коррелируют с изменениями их экспрессии, но также влияют на уровни транскрипции генов в масштабе всего генома. Абберрантная копийность генов тесно связана с исходом заболевания и ответом на лечение 5-фторурацилом, иринотеканом, цетуксимабом и бевацизумабом. Тем не менее, возможность трансляции показателя копийности генов в клиническую практику требует дальнейших исследований.

Ключевые слова:

колоректальный рак, показатель копийности генов, экспрессия генов, биомаркеры, общая выживаемость, ответ на терапию

Для корреспонденции:

Чалхадян Лусеген Хачатурович – к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

E-mail: gabo80.80@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8397-4393>

SPIN: 6534-5911, AuthorID: 794696

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Маслов А. А., Чалхадян Л. Х., Малинин С. А., Каминский Г. В., Мирзоян Э. А. Показатель копийности генов у больных колоректальным раком как маркер клинического исхода заболевания и ответа на терапию. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(2): 52-64. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-6>

Статья поступила в редакцию 28.01.2022; одобрена после рецензирования 07.04.2022; принята к публикации 21.06.2022.

© Маслов А. А., Чалхадян Л. Х., Малинин С. А., Каминский Г. В., Мирзоян Э. А., 2022

GENES COPY NUMBER VARIATION IN COLORECTAL CANCER PATIENTS AS A MARKER OF THE DISEASE CLINICAL OUTCOME AND RESPONSE TO THERAPY

A. A. Maslov, L. Kh. Chalkhakhyan✉, S. A. Malinin, G. V. Kaminsky, E. A. Mirzoyan

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ gabo80.80@inbox.ru

ABSTRACT

Abnormal gene copies, a special type of genetic polymorphism, is a hallmark of most solid tumors, including colorectal cancer. Abnormal copy number of genes leads to tumor-specific genomic imbalance, which manifests itself already in precancerous precursor lesions. The aim of this review was to systematize the scattered data on changes in gene copy number observed in colorectal cancer and their impact on the outcome of the disease and response to therapy. The data from 58 studies was analyzed on gene copy number changes and their expression in primary carcinomas, cell lines and experimental models. This review examines the spectrum of genetic changes that lead to colorectal cancer, describes the most frequent changes in the number of gene copies at different stages of the disease, and changes in the number of gene copies that can potentially affect the outcome of the disease of individual patients or their response to therapy. In fact, aberrant gene copy number as a form of chromosomal imbalance affects a number of genes that provide a metabolic selective advantage for a tumor cell. Changes in the genes copy number in colorectal cancer patients not only positively correlate with changes in their expression, but also affect the levels of gene transcription at the genome-wide scale. Aberrant gene copy numbers are closely related to disease outcome and response to treatment with 5-fluorouracil, irinotecan, cetuximab and bevacizumab. Nevertheless, the possibility of translating the genes copy number index into clinical practice requires further research.

Keywords:

colorectal cancer, gene copy number, gene expression, biomarkers, overall survival, response to therapy

For correspondence:

Lusegen Kh. Chalkhakhyan – Cand. Sci. (Med.), surgeon at the abdominal oncology department No. 2, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: gabo80.80@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8397-4393>

SPIN: 6534-5911, AuthorID: 794696

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Maslov A. A., Chalkhakhyan L. Kh., Malinin S. A., Kaminsky G. V., Mirzoyan E. A. Genes copy number variation in colorectal cancer patients as a marker of the disease clinical outcome and response to therapy. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(2): 52-64. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-2-6>

The article was submitted 28.01.2022; approved after reviewing 07.04.2022; accepted for publication 21.06.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире. По данным ВОЗ каждый год регистрируется около 1 млн. новых случаев. По числу диагностированных случаев и числу умерших пациентов эта патология уступает лишь раку легкого, желудка и молочной железы. В настоящее время, несмотря на достигнутые успехи в диагностике этих опухолей, их часто выявляют на поздних стадиях [1].

КРР характеризуется aberrantным поведением клеток, которые разрушают уже существующие ткани, как локально в органе происхождения, так и на расстоянии, в нишах метастазирования. Aberrantное поведение опухолевых клеток обусловлено изменениями в биологии клетки и влияет на критические процессы, такие как пролиферация, инвазия, уклонение от апоптоза и иммунной системы [2]. Эти изменения в клеточной биологии, в свою очередь, являются результатом эволюционного процесса, в результате которого генные мутации и изменения числа копий (CNV) накапливаются и приводят к селективному преимуществу клеточных клонов, несущих эти изменения.

Генетические изменения при раке бывают разных видов: небольшие нуклеотидные вариации (SNV), небольшие вставки или делеции (Indels), структурные варианты (SV) и вариации числа копий генов (CNV). Роль CNV в онкогенезе долгое время недооценивалась. Новаторская работа Фогельштейна с сотрудниками в начале 90-х годов 20 века показала, что накопление изменений в генах, участвующих в ключевых сигнальных путях, приводит к неопластическим изменениям нормальных эпителиальных клеток толстой кишки, в конечном итоге трансформирующимся в рак [3]. Соответственно, ранним решающим событием в развитии КРР является нарушение функционирования сигнального пути WNT, ведущее к образованию аденомы, и это происходит в большинстве случаев за счет изменений в гене APC. Далее происходит накопление мутаций в гене KRAS (участвует в сигнальном пути MAPK), крупные делеции на длинном плече хромосомы 18 (влияющие на сигнальный путь TGF- β), и делеция короткого плеча хромосомы 17 (17p), где расположен TP53, что в итоге приводит к образованию рака [4].

Вариации числа копий генов (CNV) являются особым типом генетических полиморфизмов, приводящих к изменению количества копий определенного

гена и, следовательно, к изменению уровня экспрессии продукта этого гена – протеина или некодирующей РНК [5]. С появлением сравнительной геномной гибридизации (CGH) стало возможным анализировать CNV по всему геному. Этот молекулярный подход подтвердил и уточнил результаты, полученные с помощью анализа кариотипа [6], позволил тщательно охарактеризовать CNV, наблюдаемые в микросателлитно стабильном КРР – в основном амплификации хромосом 7, 8q, 13 и 20q, а также делеции 8p, 17p и 18 [7]. В 2012 г. в TCGA была внесена информация по показателям количества копий генов в 276 образцах КРР. Было подтверждено, что CNV при КРР затрагивают участки хромосом 1q, 7, 8q, 13q и 20q и 1p, 4, 5q, 8p, 14q, 15q, 17p и 18q [8].

Большой вклад в изучение роли CNV в малигнизации различных тканей, ответе на терапию в том числе лучевую, прогнозировании течения заболевания и выживаемости больных, внесли сотрудники ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в серии работ, выполненных в 2014–2021 гг. Так были получены данные свидетельствующие о важной роли изменения копийности генов *BAX*, *CASP3*, *CASP83*, *OCT4*, *C-MYC*, *SOX2*, *BCL2*, *NANOG*, *CASP9*, *NFKB1*, *HV2*, *ACTB*, *MKI67*, *IL-10*, *GSTP1* и *P53* в малигнизации тканей желудка [9], была исследована копийность генетических локусов, ответственных за регуляцию апоптоза (*BAX*, *BCL2*, *C-FLAR*, *P53*, *MDM2*, *BFAR*, *SEMA3B*, *RASSF1A*, *CASP9*, *CASP3*, *CASP83*), пролиферацию (*SOX2*, *OCT4*, *NANOG*, *PIK3* и *MKI67*), окислительное фосфорилирование (*HV2*), ответ на гипоксию (*HIF1A1*), репарацию ДНК (*XRCC1*), разрушение межклеточного матрикса (*MMP1*), поддержание длины теломер (*TERT*), регуляцию адгезионных межклеточных контактов (*CTNNB1*) и ангиогенеза (*VEGFA*), функционирование сигнального пути EGFR (*KRAS*, *EGFR*, *GRB2*, *SOS1*, *MAPK1*, *STAT1*, *BRAF*) в нормальных и опухолевых клетках легких у 90 пациентов с аденокарциномой легких [10]. Также было проведено исследование особенностей копийности генов *BAX*, *BCL2*, *TP53*, *MDM2*, *CASP9*, *CASP3*, *CASP7*, *CASP83*, *PRKCI*, *SOX2*, *OCT4*, *PIK3*, *PTEN*, *C-MYC*, *SOX18*, *AKT1*, *NOTCH1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *EXO1*, *SCNN1A*, *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP19A*, *ESR1*, *ESR2*, *GPER*, *STS*, *SULT1A*, *SULT1E1* в опухолевых и нормальных клетках серозной аденокарциномы яичников высокой и низкой степени злокачественности [11]. Установлена роль копийности ряда генов (*RBBP8*, *BRCA2*, *H2AX* и *BCL2*) в ответе злокачественных опухолей предстательной железы и прямой кишки на лучевую терапию [12].

Таким образом, становится очевидной важная роль показателя копийности генов в качестве биомаркеров онкологических заболеваний и эффективности их терапии. В базе данных NCBI содержится информация о большом количестве исследований по изменению копийности генов при КРР и их ассоциации с теми или иными клиническими характеристиками, однако все представленные данные крайне разнородны и требуют обобщения для формирования единого представления о роли CNV при КРР.

Поэтому целью данного обзора стала систематизация разобщенных данных о наблюдаемых при колоректальном раке изменениях копийности генов и их влиянии на исход заболевания и ответ на терапию.

Молекулярная классификация колоректального рака

При КРР наблюдаются два основных пути геномной нестабильности: хромосомная нестабильность (CIN) – 85 % случаев – и микросателлитная нестабильность (MSI) – 15 % случаев [4; 13]. CIN характеризуется большими хромосомными абберациями, в то время как MSI характеризуется мутациями на уровне одного нуклеотида в повторяющихся областях (микросателлитах) [14].

КРР также можно классифицировать на основании данных по уровню гиперметилирования промотора (CpG Island Methylator Phenotype; CIMP) на КРР с высоким и с низким уровнем CIMP. Существует сильная ассоциация фенотипа MSI с CIMP из-за гиперметилирования гена hMLH1 [15]. Предложена также и другая классификация, основанная на транскриптоме, включающая 4 подтипа КРР (CMS) [16], которые не являются полностью дискретными классами, поскольку существует некоторая степень перекрытия, отражающая непрерывность транскриптомов КРР [17]. За исключением CMS1 (MSI КРР), все остальные 3 группы CMS (CMS2–4) представляют в определенной степени более высокую / низкую степень CIN-КРР [17]. Перенос системы классификации CMS на доклинические модели и клиническую практику открывает перспективы для таргетной терапии [18].

Формирование CNV в процессе онкогенеза

Нарушение в функционировании сигнального пути WNT и приобретение хромосомной анеуплоидии (например, дополнительной копии хромосомы 7) может привести к образованию аденомы, которая прогресси-

рует в карциному за счет накопления дополнительных генетических и эпигенетических изменений. Различные поражения с разной морфологией могут привести к развитию КРР. Это могут быть обычные (полиповидные, плоские) аденомы или зубчатые полипы. Хотя общее количество CNV в аденомах низкое по сравнению с карциномами, необходимо учитывать наличие хромосомных анеуплоидий и геномных изменений в таких предраковых поражениях, что способствует достижению относительно высоких уровней генетической гетерогенности [19]. Кроме того, различия в паттернах CNV могут наблюдаться между различными морфологиями, а именно полиповидными и непалиповидными аденомами. При сравнении большой серии непалиповидных с полиповидными аденомами было показано, что у первых чаще представлены делеции 5q и реже делеции 1p, 10q, 17p и 18q по сравнению со вторыми [20]. Другие предшественники КРР, такие как зубчатые полипы [21], прогрессируют в злокачественную опухоль по MSI пути и, следовательно, не обнаруживают общих CNV с опухолями, возникающими из полиповидных аденом [22].

Несмотря на то, что хромосомные анеуплоидии могут наблюдаться при предраковых поражениях, их появление чаще встречается на более поздних стадиях перехода к злокачественному новообразованию [23]. Несколько исследований показали, что с таким переходом связаны CNV в определенных участках хромосом – 8q, 13q, 20q, 8p, 15q, 17p и 18q [24].

Колоректальные аденомы – очень частая находка у пожилых людей (распространенность 35 %) [4]. Однако считается, что только около 5 % полипов толстой кишки, удаленных во время эндоскопии, могли развиться в рак. Действительно, гистопатологические особенности, связанные с наличием очагового рака в аденомах, включают размер ≥ 10 мм, дисплазию высокой степени и гистологию ворсинок. Наличие хотя бы одной из этих гистопатологических особенностей приводит к прогрессированию аденомы в рак [4]. Однако точность этих показателей для выявления аденом, которые могут прогрессировать в рак, невысока [25]. Необходимы новые маркеры, которые более точно отражают естественное течение болезни и более конкретно определяют аденомы с высоким риском развития рака [26].

Стратегии и подходы к анализу изменений числа копий генов при раке

Молекулярные цитогенетические методы, включая подходы, связанные с FISH и CGH, улучшили анализ хромосомных аббераций в опухолях различных

локализаций [4]. CGH позволил картировать геномный дисбаланс в опухолях до беспрецедентного уровня путем сравнения геномной ДНК, выделенной из образца опухоли, с эталонным геномом без необходимости в препаратах метафазных хромосом. Это позволило использовать фиксированный формалином и залитый парафином материал (FFPE-блоки) для цитогенетических анализов. Применение CGH предоставило доказательства того, что геномный дисбаланс ответственен за прогрессирование опухоли от диспластических поражений до инвазивного заболевания. Позже ДНК-микрочипы позволили одновременно измерить количество копий многих полиморфных локусов в геноме, что привело к обнаружению с высоким разрешением LOH, обычного явления в онкогенезе [27].

Развитие массового параллельного секвенирования привело к разработке множества инструментов для анализа CNV всего экзона (WES) или полного генома (WGS). Согласованный анализ данных секвенирования стал возможен отчасти благодаря инструменту Genome Analysis Toolkit (GATK) [28]. Были описаны 4 вычислительных подхода секвенирования генома для обнаружения структурных вариантов:

1) парное прочтение (сравнивается расстояние между картированными считываниями и средним размером геномной вставки);

2) разделенное прочтение (обнаружение небольших вставок и делеций посредством анализа выравнивания на референсный геном);

3) метод сборки (вычисляется безреференсная реконструкция всего генома из набора считываний и сравнивается с эталонным геномом с применением нескольких программ);

4) подсчет количества прочтений или глубины покрытия (самый последний подход, который учитывает количество считываний, отображаемых для каждой области в геноме, и предполагает единообразный процесс секвенирования, поэтому количество прочтений в конкретной области будет пропорционально количеству ее копий) [29].

Далее нами была предпринята попытка сравнить несколько методов, дополнительно подчеркнув различия между инструментами [30–34]. Такие инструменты, как GISTIC 2.0 [35], ConVaQ [36] или CNApp [37] позволяют исследователям интегрировать геномные данные CNV с дополнительными молекулярными и клиническими характеристиками и раскрывать новые функциональные возможности и последствия для этих геномных событий (табл. 1).

Сигнатуры CNV

В определенной степени SNV и CNV в геноме злокачественных клеток представляют след от

Таблица 1. Биоинформационные инструменты и методы для обнаружения CNV с использованием платформ массового параллельного секвенирования.

Название	Платформа секвенирования	Язык программирования
CNVkit	WES/WGS	Python
ExomeDepth	WES	R
VarScan2	WES/WGS	Java
ControlFreeC	WES/WGS	C++
ExomeCNV	WES	R
XHMM	WES	C++
CoNIFER	WES	Python
Delly	WGS	C++
XCAVATOR	WGS	Perl, bash, R, Fortran
CNVnator	WGS	C++
CNV-seq	WGS	R, perl
Pindel	WGS	C++
CONTRA	WES	Python/R

Примечание: WES – полноэкзомное секвенирование; WGS – полногеномное секвенирование.

неисправленных генетических изменений, которые накопились в течение жизни опухоли. Исследования SNV выявили мутационные паттерны, возникающие в результате различных типов нуклеотидных изменений в данном типе опухоли и определяемые как мутационные сигнатуры [38]. В отличие от SNV, только наличие или отсутствие определенной хромосомы в опухолевых клетках было хорошо описано в литературе, но не описаны механизмы, лежащие в основе таких паттернов. Были предприняты попытки идентифицировать сигнатуры числа копий генов с учетом различных подходов. Так, с использованием моделей неотрицательной матричной факторизации к 32 ранжированным подклассам данных по раку груди, полученных при секвенировании всего генома, были извлечены 6 сигнатур, основанных на их ассоциации с гомологичной рекомбинацией, опосредованными микрогомолгией [39]. Аналогичным образом 8 сигнатур числа копий генов, основанные на структурных особенностях, были идентифицированы с помощью секвенирования всего генома при серозном раке яичников [40]. Эти авторы показали корреляцию сигнатур CNV с прогнозом и ответом на лечение, показали их важность в качестве клинических биомаркеров. Наконец, «рап-кансер» исследования выявили 9 сигнатур, определяющих этиологию структурных вариантов, предполагая, что механизмы, основанные на репликации ДНК, генерируют различные хромосомные структуры в разных типах опухолей, включая KPP [41].

Изменения количества копий генов и их транскрипционная активность

В работе Ried и соавторов [42] было установлено, что для каждого типа опухоли существует специфический CNV-ландшафт отражающий геномный дисбаланс. Как упоминалось ранее, при KPP наблюдается следующий профиль CNV-увеличение копийности в области хромосом 7, 8q, 13, 20q и уменьшение копийности в области 8p, 17p и 18. Такие наблюдения вызывают вопрос, каково их влияние на уровни транскрипции генов на пораженных участках хромосом. Фактически, среди нескольких гипотез относительно того, почему на транскрипционные программы влияют CNV, основная часть литературы указывает, что CNV напрямую влияют на экспрессию большинства генов в измененном геномном сегменте, однако степень, в которой гены, отличные от онкогенов и супрессоров опухолей,

способствуют злокачественной трансформации или сохранению трансформированного состояния остается неясной. Биологические последствия подобной анеуплоидии не ограничиваются пораженной хромосомной областью, но могут быть связаны с воздействием на транскрипционную активность генов, находящихся в других областях генома. Естественно, третья возможность состоит в том, что эти анеуплоидии нацелены только на ограниченное количество генов, дающих избирательное преимущество для раковой клетки [4].

Клеточные линии, полученные из первичных карцином, широко используются для измерения влияния геномных CNV на экспрессию генов. Анализ 15 клеточных линий KPP, включая линии с эффективными и дефектными системами репарации, показал положительную корреляцию по всему геному между CNV и соответствующей экспрессией генов [4]. Такие корреляции подтверждены для многих других типов опухолей, например, рака простаты и рака шейки матки [43].

Корреляция числа копий генов и среднего уровня экспрессии генов также применима к первичным опухолям. Фактически, несколько авторов показали влияние CNV на уровни экспрессии генов в предраковых поражениях и карциномах различного происхождения [44; 45]. В этих исследованиях авторы рассмотрели несколько групп образцов рака прямой и толстой кишки и сопоставили нормальную слизистую оболочку, и определили, что повышенная экспрессия была у тех генов, которые расположены на хромосомах 7, 13 и 20, то есть хромосомах, на которых наблюдаются амплификации, в то время как гены с пониженной экспрессией располагались на хромосомах 18, 14 и 15, в которых обычно наблюдаются CNV-делеции при KPP. Данные, полученные при полногеномном секвенировании и представленные консорциумом Cancer Genome Atlas, были использованы для картирования соматических структурных изменений, включая CNV, в 600 опухолях различного происхождения, показали их вклад в измененную экспрессию генов при KPP [46].

Положительная корреляция между CNV и экспрессией генов привела к открытию новых генов, связанных с раком. В частности, при KPP амплификация участков хромосомы 13 и связанная с ними сверхэкспрессия множества генов предоставили уникальный шанс раскрыть несколько генов, связанных с онкогенезом, включая *CDK8*, *CDX2* и *LNK2*, для которых избыточная экспрессия была связана

Таблица 2. Изменение показателя копийности генов и исход заболевания					
Хромосомная область	Тип CNV	Гены	Размер выборки, n	Клиническая значимость	Ссылка
1p36.33 – p36.32	Амплификация	<i>SKI</i>	159	У пациентов с амплификацией <i>SKI</i> были худшие ОВ и БРВ	[52]
5p14.3 – p13.3	Амплификация	<i>RNASEN, C5orf22, GOLPH3, MTMR12, ZFR, SUB1</i> и <i>TARS</i>	111	Амплификация была связана с более короткой ВБП	[53]
5q12.1 – q12.3	Делеция	<i>SFRS12IP1, SDCCAG10, CENPK, PPWD1</i> и <i>SFRS12</i>	105	Делеция была связана с более короткой ВБП	[53]
5q34	Делеция	<i>CCNG1</i>	133	Делеция была связана с более короткой ВБП	[53]
6q16.1 – q16.3	Амплификация	<i>KIAA0776, C6orf66, C6orf167, FBXL4, SFRS18, CCNC, ASCC3, ATG5, QRSL1, 6orf203, PDSS2, LACE1, CD164, SMPD2</i> и <i>ZBTB24</i>	111	Амплификация была связана с более короткой ВБП	[53]
7p11.2	Амплификация	<i>EGFR</i>	44	Пациенты с амплификацией <i>EGFR</i> достигли высокого процента частичной ремиссии, в то время как пациенты без увеличения копийности <i>EGFR</i> имели прогрессирующее заболевание. Кроме того, пациенты с высоким числом копий <i>EGFR</i> имели более длительный период времени до прогрессирования.	[4]
7q22.1	Амплификация	<i>GAEC1</i>	79	Связан с перфорацией опухоли и более поздней стадией Т	[53]
17q21 – q21.3	Делеция	<i>PSMB3, PIP4K2B, CCDC49, RPL23, LASP1, RPL19, FBXL20, MED1, CRKRS, NEUROD2, STARD3, TOP2A, SMARCE1, TMEM99, KRTAP3-3, KRTAP1-1, EIF1, NT5C3L, KLHL11, ACLY2 MLX, EZH1, VPS25, CCDC56, BECN1, PSME3, RUND1, RPL27, BRCA1, NBR2, NBR1, DUSP3, TMEM101, LSM12, TMUB2, GPATCH8, CCDC43, EFTUD2, NMT1</i> и <i>MAP3K14</i>	133	Делеция связана с более коротким ВБП	[53]
18p11.32	Делеция	<i>USP14, THOC1, C18orf56, TYMS, ENOSF1</i> и <i>YES1</i>	111	Делеция была связана с более длительным ВБП	[53]
18p11.32 – p11.21	Делеция	<i>METTL4, NDC80, SMCHD1, EMILIN2, LPIN2, MRCL3, MRLC2, ZFP161, RAB12, KIAA0802, NDUFV2, ANKRD12, TWSG1, RALBP1, PPP4R1, VAPA</i> и <i>NAPG</i>	133	Делеция была связана с более длительным ВБП	[53]
18p11.21	Делеция	<i>CHMP1B, MPPE1, IMPA2, TUBB6, AFG3L2, CEP76, PSMG2, PTPN2, SEH1L, CEP192, C18orf19</i> и <i>RNMT</i>	133	Делеция была связана с более длительным ВБП	[53]

Таблица 2. Изменение показателя копийности генов и исход заболевания

Хромосомная область	Тип CNV	Гены	Размер выборки, n	Клиническая значимость	Ссылка
18q11.2	Делеция	<i>LAMA3</i>	133	Делеция была связана с более длительным ВБП	[53]
18q21.2	Делеция	<i>SMAD4</i>	147	Связано с прогрессированием опухоли	[4]
18q21.33 – q22	Делеция	<i>MYO5B, MBD1, CXHC1, C18orf24, ME2, ELAC1, SMAD4, MEX3C, MBD2, POLI, RAB27B, CCDC68, TXNL1, WDR7, FECH, NARS, ATP8B1, ALPK2, MALT1, SEC11C, KIP2A, PF2A1, PF2A14, PF2A1, PF2A1, PF2A1 TNFRSF11A, ZCCHC2, PHLPP, BCL2, KDSR, VPS4B, SERPINB8, TMX3, RTTN, SOCS6, C18orf55 и CNDP2</i>	111	Делеция была связана с более длительным ВБП	[53]
20q11 – q13.3	Амплификация	<i>BCL2L1, ASXL1, SRC, DNMT3b, Gnas, TOP1, AURKA, PTPRT, и NCOA3</i>	354	Амплификация связана с более лучшей ОБ	[55]
20q11.21 – q13.33	Амплификация	<i>PTK6 и EEFA2</i>	269	Значительно связано с улучшением общей выживаемости при опухолях III стадии	[4]
20q13.2	Амплификация	<i>CSE1L, NABC1, ZNF217 и STK15</i>	146	Увеличение количества копий связано с худшей общей выживаемостью и более быстрым прогрессированием опухоли	[4]

Примечание: БРВ – безрецидивная выживаемость; ОБ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования заболевания.

с WNT-активностью и онкогенными функциями [46]. Помимо этого, несколько других генов, связанных с раком (*АНСУ, TPX2, POFUT1, Rpn2, AURKA, TH1L, MTUS1, PPP2CB, ARGLU1, UGGT2, CES2, FUT10, PAOX* и *PRPF6*), показали значительную линейную корреляцию дозы гена (CNV) и его экспрессии [48; 49].

Чтобы изучить влияние CNV на экспрессию генов, было разработано несколько моделей клеточных линий или животных. Эти исследования также показали, что CNV влияют на экспрессию не только генов, расположенных на анеуплоидном участке, но также на множество других генов по всему геному, которые в свою очередь влияют на экспрессию белка [50].

CNV как биомаркеры клинического исхода и ответа на терапию

Только несколько генетических биомаркеров в настоящее время используются в клинической практике, связанной с КРР. К ним относятся мутации в генах *RAS*, которые обычно используется

у пациентов с КРР для назначения терапии против EGFR. Точно так же мутация *BRAF V600E* является биомаркером плохого прогноза у пациентов с метастатическим КРР. Другой прогностический маркер, используемый в клинике – это статус MSI [4].

На сегодняшний день потребности онкологов в определенных областях лечения КРР все еще остаются неудовлетворенными, в частности, это касается прогнозирования у пациентов с раком толстой кишки II стадии вероятности рецидивирования [51]. Фактически, большинство современных прогностических биомаркеров применяются только к пациентам с КРР IV стадии. КРР по-прежнему не имеет адекватных прогностических биомаркеров по сравнению с другими видами рака, такими как меланома, лейкемия, рак молочной железы, яичников, простаты и легких [4]. Поскольку молекулярные цитогенетические методологии, а также методы на основе секвенирования следующего поколения для оценки CNV могут быть применены к архивному фиксированному формалином материалу (FFPE),

анализ больших серий КРР с хорошо аннотированными клиническими данными стал возможным, что позволило провести анализ прогностической ценности определенных CNV. Биомаркеры-кандидаты с их соответствующей клинической значимостью приведены в таблице 2.

При запущенном КРР увеличенное количество копий *EGFR* связано с плохой выживаемостью и может быть независимой прогностической переменной [4]. Что касается *PTEN*, то здесь необходимы более тщательные исследования [4]. Увеличение копийности гена *STRAP* показано в 22 % случаев КРР II и III стадий [52]. Этот ген расположен на хромосоме 12 и кодирует белок, связанный с рецептором серин / треонинкиназы. Интересно, что пациенты, не получавшие адъювантную терапию, показали лучший прогноз при увеличении копийности гена *STRAP*. В другой когорте из 354 пациентов с КРР (стадия IV) как увеличение копийности генов *SRC*, *AURKA*, *TPX2* и *BCL2L1* [55].

Уменьшение количества копий гена *CD226*, расположенного на хромосоме 18q, который кодирует гликопротеин, экспрессируемый на поверхности NK-клеток, тромбоцитов, моноцитов и субпопуляции Т-клеток, является биомаркером плохого прогноза для 5-летней общей и безрецидивной выживаемости [55]. В той же когорте КРР уменьшение числа копий *CDH-7* было биомаркером хорошего результата в отношении 5-летней общей и безрецидивной выживаемости [55].

Недавно Ли и его коллеги показали, что *GAEC1*, предполагаемый онкоген, расположенный на хромосоме 7, был амплифицирован в 24 % когорты больных КРР [54]. Более того, увеличение количества копий было связано с худшим прогнозом из-за повышенной агрессивности опухоли. Другой прогностический CNV – это *SKI*, расположенный на хромосоме 1. В когорте из 533 случаев КРР II и III стадий число копий гена *SKI* можно было успешно измерить у 159 пациентов [52]. Амплификация *SKI* была связана с худшими общей и безрецидивной выживаемостью по сравнению с пациентами без увеличения числа копий или делеций этого гена [52].

В 2002 г. исследование когорты ранней стадии КРР ($n = 180$) изучало аллельный дисбаланс хромосом 8p и 18q в отношении рецидива заболевания. Пациенты с опухолями стадии A (по Dukes), показывающими аллельный дисбаланс в обоих хромосомных плечах, с большей вероятностью имели рецидив по сравнению с пациентами Dukes B без аллельного дисбаланса. Очаговые хромосомные

CNV также можно использовать в прогнозировании метастазов у пациентов с КРР. Так было показано, что как амплификации в области 8q и 20q чаще присутствуют в опухолях с метастазами [4].

Ряд CNV ассоциирован с ответом на лечение при КРР. Увеличение копийности гена *TYMS* было показано на выборке пациентов с КРР резистентных к терапии на основе 5-фторурацила (5-FU) [56]. Напротив, уменьшение числа копий отрицательного прогностического маркера *CD226* связано с лучшей общей выживаемостью после терапии на основе 5-ФУ [4]. Бесс и его коллеги [52] сообщили об исследовании пациентов с КРР II и III стадий и продемонстрировали, что амплификация *STRAP* приводит к худшему ответу на терапию на основе 5-FU, которая наблюдалась у пациентов, у которых был более высокий уровень рецидивов и смертности по сравнению с пациентами без амплификации этого гена. Среди больных КРР с диким типом *KRAS* только 17 % получают пользу от монотерапии против *EGFR* [57]. При этом у этих пациентов повышенное количество копий *EGFR* связано с улучшенным ответом на терапию иринотеканом-цетуксимабом и более длительным временем до прогрессирования [4]. В 2013 г. Цзян и его коллеги провели метаанализ 13 исследований, включивших 1174 пациента с КРР, получавших цетуксимаб или панитумумаб. Их результаты показали, что увеличение числа копий *EGFR* в этой выборке было связано с улучшением общей и безрецидивной выживаемости [58].

При всестороннем анализе CNV в 349 опухолях, удаленных у пациентов, участвовавших в клинических испытаниях CAIRO и CAIRO2, было обнаружено, что изменения в определенных хромосомных областях, в основном увеличение копийности генов в области 6q и делеции в области 18q, были связаны со значительной разницей в выживаемости без прогрессирования между группами лечения с иринотеканом и без него [53]. Кроме того, ван Дейк и его коллеги показали, что потеря участка хромосомы 18q11.2 – q12.1 у пациентов с КРР является показателем хорошего прогноза, поскольку эти пациенты характеризовались лучшей общей выживаемостью и лучшим ответом на терапию бевацизумабом [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном обзоре показана положительная корреляция между уровнями CNV и экспрессией генов при КРР, приводящей к массивной

дерегуляции клеточных сигнальных путей. Однако современная литература не позволила ответить нам на ряд вопросов: 1) все ли гены затронуты такой положительной корреляцией или некоторые гены избегают этой зависимости? 2) функционируют ли те транскрипционные сети генов, которые определены при КРР, в предраковых поражениях? То есть, необходимо выяснить, как именно CNV формируют транскриптом опухолевых клеток и почему

эти клетки нуждаются в таких специфичных дерегулированных транскрипционных сетях.

С точки зрения трансляции показателя CNV в клиническую практику требуются дальнейшие исследования. В конце концов, углубленное понимание роли CNV при КРР позволит стратифицировать пациентов на основе биологических и генетических особенностей для улучшения прогноза заболевания и определения терапевтических стратегий.

Список источников

1. Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Тимошкина Н. Н., Харагезов Д. А., Каймакчи Д. О. и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. Колопроктология. 2021;20(2):42–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
3. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990 Jun 1;61(5):759–767. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90186-i](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-i)
4. Ried T, Meijer GA, Harrison DJ, Grech G, Franch-Expósito S, Briffa R, et al. The landscape of genomic copy number alterations in colorectal cancer and their consequences on gene expression levels and disease outcome. Mol Aspects Med. 2019 Oct;69:48–61. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.07.007>
5. Кошелева Н. Г., Гусарева М. А., Удаленкова И. А., Фаткина Н. Б., Легостаев В. М., Шляхова О. В. и др. Показатель копийности генов во внеклеточной ДНК плазмы крови как маркер для малоинвазивной оценки эффективности лучевой терапии опухолей прямой кишки. Современные проблемы науки и образования. 2020;(6):167. <https://doi.org/10.17513/spno.30396>
6. Bardi G, Johansson B, Pandis N, Bak-Jensen E, Orndal C, Heim S, et al. Cytogenetic aberrations in colorectal adenocarcinomas and their correlation with clinicopathologic features. Cancer. 1993 Jan 15;71(2):306–314. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930115\)71:2<306::aid-cnrcr2820710207>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930115)71:2<306::aid-cnrcr2820710207>3.0.co;2-c)
7. Camps J, Armengol G, del Rey J, Lozano JJ, Vauhkonen H, Prat E, et al. Genome-wide differences between microsatellite stable and unstable colorectal tumors. Carcinogenesis. 2006 Mar;27(3):419–428. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi244>
8. Takahashi Y, Sheridan P, Niida A, Sawada G, Uchi R, Mizuno H, et al. The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC. Ann Oncol. 2015 May;26(5):935–942. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv034>
9. Kit OI, Vodolazhsky DI, Kutilin DS, Gudueva EN. Changes in the number of copies of genetic loci in gastric cancer. Mol Biol (Mosk). 2015 Aug;49(4):658–697. <https://doi.org/10.7868/S0026898415040096>
10. Кутилин Д. С., Айрапетова Т. Г., Анистратов П. А., Пыльцин С. П., Лейман И. А., Карнаухов Н. С. и др. Изменение копийности генов в опухолевых клетках и внеклеточной ДНК у больных аденокарциномой легкого. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019;167(6):731–738.
11. Кутилин Д. С., Цандекова М. Р., Порханова Н. В. Особенности копийности некоторых генов в опухолевых клетках у больных серозной аденокарциномой яичника. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020;170(9):325–333.
12. Кутилин Д. С., Зинькович М. С., Гусарева М. А., Фаенсон А. В., Карнаухова Е. А., Розенко Л. Я. и др. Копийность генов как фактор устойчивости опухолевых клеток предстательной железы к облучению. Современные проблемы науки и образования. 2020;(4):82. <https://doi.org/10.17513/spno.29866>
13. Трякин А. А., Хакимова Г. Г., Заботина Т. Н., Борунова А. А., Малихова О. А. Современные иммунологические биомаркеры рака толстой кишки. Злокачественные опухоли. 2018;8(4):50–58. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-4-50-58>
14. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology. 2010 Jun;138(6):2073–2087. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064>

15. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012 Jul 18;487(7407):330–337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
16. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov;21(11):1350–1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>
17. Ma X, Ezer D, Adryan B, Stevens TJ. Canonical and single-cell Hi-C reveal distinct chromatin interaction sub-networks of mammalian transcription factors. *Genome Biol*. 2018 Oct 25;19(1):174. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1558-2>
18. Sveen A, Bruun J, Eide PW, Eilertsen IA, Ramirez L, Murumägi A, et al. Colorectal Cancer Consensus Molecular Subtypes Translated to Preclinical Models Uncover Potentially Targetable Cancer Cell Dependencies. *Clin Cancer Res*. 2018 Feb 15;24(4):794–806. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1234>
19. Cross W, Kovac M, Mustonen V, Temko D, Davis H, Baker A-M, et al. The evolutionary landscape of colorectal tumorigenesis. *Nat Ecol Evol*. 2018 Oct;2(10):1661–1672. <https://doi.org/10.1038/s41559-018-0642-z>
20. Voorham QJM, Carvalho B, Spiertz AJ, van Grieken NCT, Mongera S, Rondagh EJA, et al. Chromosome 5q loss in colorectal flat adenomas. *Clin Cancer Res*. 2012 Sep 1;18(17):4560–4569. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2385>
21. IJspeert JEG, Medema JP, Dekker E. Colorectal neoplasia pathways: state of the art. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Apr;25(2):169–182. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2014.11.004>
22. Bettington M, Walker N, Rosty C, Brown I, Clouston A, McKeone D, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut*. 2017 Jan;66(1):97–106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310456>
23. Saito T, Niida A, Uchi R, Hirata H, Komatsu H, Sakimura S, et al. A temporal shift of the evolutionary principle shaping intra-tumor heterogeneity in colorectal cancer. *Nat Commun*. 2018 Jul 23;9(1):2884. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05226-0>
24. Carvalho B, Postma C, Mongera S, Hopmans E, Diskin S, van de Wiel MA, et al. Multiple putative oncogenes at the chromosome 20q amplicon contribute to colorectal adenoma to carcinoma progression. *Gut*. 2009 Jan;58(1):79–89. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.143065>
25. Løberg M, Kalager M, Holme Ø, Hoff G, Adami H-O, Bretthauer M. Long-term colorectal-cancer mortality after adenoma removal. *N Engl J Med*. 2014 Aug 28;371(9):799–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315870>
26. Carvalho B, Diosdado B, Terhaar Sive Droste JS, Bolijn AS, Komor MA, de Wit M, et al. Evaluation of Cancer-Associated DNA Copy Number Events in Colorectal (Advanced) Adenomas. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018 Jul;11(7):403–412. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0317>
27. Torabi K, Erola P, Alvarez-Mora MI, Díaz-Gay M, Ferrer Q, Castells A, et al. Quantitative analysis of somatically acquired and constitutive uniparental disomy in gastrointestinal cancers. *Int J Cancer*. 2019 Feb 1;144(3):513–524. <https://doi.org/10.1002/ijc.31936>
28. McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernysky A, et al. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res*. 2010 Sep;20(9):1297–1303. <https://doi.org/10.1101/gr.107524.110>
29. Magi A, Pippucci T, Sidore C. XCAVATOR: accurate detection and genotyping of copy number variants from second and third generation whole-genome sequencing experiments. *BMC Genomics*. 2017 Sep 21;18(1):747. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4137-0>
30. Alkodsí A, Louhimo R, Hautaniemi S. Comparative analysis of methods for identifying somatic copy number alterations from deep sequencing data. *Brief Bioinform*. 2015 Mar;16(2):242–254. <https://doi.org/10.1093/bib/bbu004>
31. Kadalayil L, Rafiq S, Rose-Zerilli MJJ, Pengelly RJ, Parker H, Oscier D, et al. Exome sequence read depth methods for identifying copy number changes. *Brief Bioinform*. 2015 May;16(3):380–392. <https://doi.org/10.1093/bib/bbu027>
32. Nam J-Y, Kim NKD, Kim SC, Joung J-G, Xi R, Lee S, et al. Evaluation of somatic copy number estimation tools for whole-exome sequencing data. *Brief Bioinform*. 2016 Mar;17(2):185–192. <https://doi.org/10.1093/bib/bbv055>
33. Trost B, Walker S, Wang Z, Thiruvahindrapuram B, MacDonald JR, Sung WWL, et al. A Comprehensive Workflow for Read Depth-Based Identification of Copy-Number Variation from Whole-Genome Sequence Data. *Am J Hum Genet*. 2018 Jan 4;102(1):142–155. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.12.007>
34. Zare F, Dow M, Monteleone N, Hosny A, Nabavi S. An evaluation of copy number variation detection tools for cancer using whole exome sequencing data. *BMC Bioinformatics*. 2017 May 31;18(1):286. <https://doi.org/10.1186/s12859-017-1705-x>
35. Mermel CH, Schumacher SE, Hill B, Meyerson ML, Beroukhi R, Getz G. GISTIC2.0 facilitates sensitive and confident localization of the targets of focal somatic copy-number alteration in human cancers. *Genome Biol*. 2011;12(4):R41. <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-4-r41>

36. Larsen SJ, do Canto LM, Rogatto SR, Baumbach J. CoNvaQ: a web tool for copy number variation-based association studies. *BMC Genomics*. 2018 May 18;19(1):369. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4732-8>
37. Franch-Exposito S, Bassaganyas L, Vila-Casadesús M, Hernández-Illán E, Esteban-Fabro R, Díaz-Gay M, et al. CNApp, a tool for the quantification of copy number alterations and integrative analysis revealing clinical implications. *Elife*. 2020 Jan 15;9:e50267. <https://doi.org/10.7554/eLife.50267>
38. Nesic K, Wakefield M, Kondrashova O, Scott CL, McNeish IA. Targeting DNA repair: the genome as a potential biomarker. *J Pathol*. 2018 Apr;244(5):586–597. <https://doi.org/10.1002/path.5025>
39. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*. 2016 Jun 2;534(7605):47–54. <https://doi.org/10.1038/nature17676>
40. Macintyre G, Goranova TE, De Silva D, Ennis D, Piskorz AM, Eldridge M, et al. Copy number signatures and mutational processes in ovarian carcinoma. *Nat Genet*. 2018 Sep;50(9):1262–1270. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0179-8>
41. Li Y, Roberts ND, Weischenfeldt J, Wala JA, Shapira O, Schumacher SE, et al. Patterns of structural variation in human cancer. *bioRxiv*. 2017 Jan 1;181339. <https://doi.org/10.1101/181339>
42. Ried T, Hu Y, Difilippantonio MJ, Ghadimi BM, Grade M, Camps J. The consequences of chromosomal aneuploidy on the transcriptome of cancer cells. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jul;1819(7):784–793. <https://doi.org/10.1016/j.bbtagrm.2012.02.020>
43. Yan D, Yi S, Chiu WC, Qin LG, Kin WH, Kwok Hung CT, et al. Integrated analysis of chromosome copy number variation and gene expression in cervical carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Dec 12;8(65):108912–108922. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22403>
44. Fehrmann RSN, Karjalainen JM, Krajewska M, Westra H-J, Maloney D, Simeonov A, et al. Gene expression analysis identifies global gene dosage sensitivity in cancer. *Nat Genet*. 2015 Feb;47(2):115–125. <https://doi.org/10.1038/ng.3173>
45. Ortiz-Estevéz M, De Las Rivas J, Fontanillo C, Rubio A. Segmentation of genomic and transcriptomic microarrays data reveals major correlation between DNA copy number aberrations and gene-loci expression. *Genomics*. 2011 Feb;97(2):86–93. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2010.10.008>
46. Alaei-Mahabadi B, Bhadury J, Karlsson JW, Nilsson JA, Larsson E. Global analysis of somatic structural genomic alterations and their impact on gene expression in diverse human cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Nov 29;113(48):13768–13773. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606220113>
47. Camps J, Pitt JJ, Emons G, Hummon AB, Case CM, Grade M, et al. Genetic amplification of the NOTCH modulator LNX2 up-regulates the WNT/β-catenin pathway in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2013 Mar 15;73(6):2003–2013. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3159>
48. Loo LWM, Tiirikainen M, Cheng I, Lum-Jones A, Seifried A, Church JM, et al. Integrated analysis of genome-wide copy number alterations and gene expression in microsatellite stable, CpG island methylator phenotype-negative colon cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013 May;52(5):450–466. <https://doi.org/10.1002/gcc.22043>
49. Ali Hassan NZ, Mokhtar NM, Kok Sin T, Mohamed Rose I, Sagap I, Harun R, et al. Integrated analysis of copy number variation and genome-wide expression profiling in colorectal cancer tissues. *PLoS One*. 2014;9(4):e92553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092553>
50. Wangsa D, Braun R, Stuelten CH, Brown M, Bauer KM, Emons G, et al. Induced Chromosomal Aneuploidy Results in Global and Consistent Deregulation of the Transcriptome of Cancer Cells. *Neoplasia*. 2019 Jul;21(7):721–729. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2019.04.009>
51. Dimitriou N, Arandjelović O, Harrison DJ, Caie PD. A principled machine learning framework improves accuracy of stage II colorectal cancer prognosis. *NPJ Digit Med*. 2018;1:52. <https://doi.org/10.1038/s41746-018-0057-x>
52. Buess M, Terracciano L, Reuter J, Ballabeni P, Boulay J-L, Laffer U, et al. Amplification of SKI is a prognostic marker in early colorectal cancer. *Neoplasia*. 2004 Jun;6(3):207–212. <https://doi.org/10.1593/neo.03442>
53. Haan JC, Labots M, Rausch C, Koopman M, Tol J, Mekenkamp LJM, et al. Genomic landscape of metastatic colorectal cancer. *Nat Commun*. 2014 Nov 14;5:5457. <https://doi.org/10.1038/ncomms6457>
54. Lee KT-W, Gopalan V, Islam F, Wahab R, Mamoori A, Lu C-T, et al. GAEC1 mutations and copy number aberration is associated with biological aggressiveness of colorectal cancer. *Eur J Cell Biol*. 2018 Apr;97(3):230–241. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2018.03.002>
55. Ptashkin RN, Pagan C, Yaeger R, Middha S, Shia J, O'Rourke KP, et al. Chromosome 20q Amplification Defines a Subtype of Microsatellite Stable, Left-Sided Colon Cancers with Wild-type RAS/RAF and Better Overall Survival. *Mol Cancer Res*. 2017 Jun;15(6):708–713. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-16-0352>

56. Watson RG, Muhale F, Thorne LB, Yu J, O'Neil BH, Hoskins JM, et al. Amplification of thymidylate synthetase in metastatic colorectal cancer patients pretreated with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3358–3364. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.07.011>
57. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, Sassi F, Torti D, Isella C, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov*. 2011 Nov;1(6):508–523. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0109>
58. Jiang Z, Li C, Li F, Wang X. EGFR gene copy number as a prognostic marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab or panitumumab: a systematic review and meta analysis. *PLoS One*. 2013;8(2):e56205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056205>
59. Van Dijk E, Biesma HD, Cordes M, Smeets D, Neerincx M, Das S, et al. Loss of Chromosome 18q11.2-q12.1 Is Predictive for Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2052–2060. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.1782>

Информация об авторах:

Маслов Андрей Александрович – д.м.н., профессор, главный врач ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>, SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Чалхакян Лусеген Хачатурович ✉ – к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8397-4393>, SPIN: 6534-5911, AuthorID: 794696

Малинин Сергей Андреевич – к.м.н., онколог отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1220-7143>, SPIN: 7229-1610, AuthorID: 794691

Каминский Геннадий Владимирович – к.м.н., хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-4977>, SPIN: 3308-4107, AuthorID: 794670

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Вклад авторов:

Маслов А. А. – научное редактирование, анализ данных;

Чалхакян Л. Х., Малинин С. А., Каминский Г. В., Мирзоян Э. А. – написание текста, техническое редактирование, оформление списка литературы.



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

