



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. **2** № **4/2021**

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. Dzenkova,
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
Pfone: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
www.cancersp.com

EDITORIAL BOARD

Irina A. Baldueva,
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 09.12.2021

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 09.12.2021

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 его учреждения.

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

ORIGINAL ARTICLE

- The results of anterior rectal resection
with the formation of a hardware anastomosis
in cancer patients
*E. N. Kolesnikov, A. V. Snezhko, V. S. Trifanov, M. A. Kozhushko,
U. A. Fomenko, T. B. Katsieva, R. E. Myagkov, S. V. Sanamyanc,
M. A. Averkin, G. Yu. Egorov*..... 6

CLINICAL CASE REPORT

- A clinical case of pulmonary form of mucormycosis
in a child with acute lymphoblastic leukemia
*Yu. Yu. Kozel, O. Yu. Kutsevalova, V. V. Dmitrieva, O. V. Kozyuk,
L. B. Kushtova, A. Kh. Khaspekyan, K. S. Aslanyan*..... 13
- The use of transdermal therapeutic systems for
chemical pleurodesis in a patient with prolonged air
leakage after lung resection for cancer
*D. A. Rozenko, N. D. Ushakova, S. N. Tikhonova, Yu. N. Lazutin,
N. N. Popova, A. M. Skopintsev*..... 18

REVIEW

- Methods for modeling tumor growth in mice
in experimental studies of human gastric cancer
A. A. Kiblitckaya, T. S. Karasev, A. S. Goncharova, A. Yu. Maksimov..... 26
- Molecular targets of non-small cell lung cancer
outside the "top three"
*D. A. Kharagezov, Yu. N. Lazutin, E. A. Mirzoyan, A. G. Milakin,
O. N. Stateshny, I. A. Leiman, A. V. Chubaryan, K. D. Iozefi*..... 38

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

- Результаты передней резекции прямой кишки
с формированием аппаратного анастомоза
у онкологических больных
Е. Н. Колесников, А. В. Снежко, В. С. Трифанов, М. А. Кожушко,
Ю. А. Фоменко, Т. Б. Кациева, Р. Е. Мягков, С. В. Санамянц,
М. А. Аверкин, Г. Ю. Егоров 6

КЛИНИЧЕСКОЕ
НАБЛЮДЕНИЕ

- Клинический случай легочной формы мукормикоза
у ребенка с острым лимфобластным лейкозом
Ю. Ю. Козель, О. Ю. Куцевалова, В. В. Дмитриева, О. В. Козюк,
Л. Б. Куштова, А. Х. Хаспекян, К. С. Асланян 13
- Применение трансдермальных терапевтических систем при
проведении химического плевродеза у пациента с длительной
утечкой воздуха после резекции лёгкого по поводу рака
Д. А. Розенко, Н. Д. Ушакова, С. Н. Тихонова, Ю. Н. Лазутин,
Н. Н. Попова, А. М. Скопинцев 18

ОБЗОР

- Пути моделирования опухолевого роста у мышей
в экспериментальных исследованиях рака желудка человека
А. А. Киблицкая, Т. С. Карасев, А. С. Гончарова, А. Ю. Максимов 26
- Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого
вне «главной тройки»
Д. А. Харагезов, Ю. Н. Лазутин, Э. А. Мирзоян, А. Г. Милакин,
О. Н. Статешный, И. А. Лейман, А. В. Чубарян, К. Д. Иозефи 38

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕДНЕЙ РЕЗЕКЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ С ФОРМИРОВАНИЕМ АППАРАТНОГО АНАСТОМОЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Е. Н. Колесников¹, А. В. Снежко², В. С. Трифанов¹, М. А. Кожушко¹, Ю. А. Фоменко¹,
Т. Б. Кацьева¹, Р. Е. Мягков¹, С. В. Санамянц¹, М. А. Аверкин¹, Г. Ю. Егоров^{1✉}

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

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ Egorovgu@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Ретроспективный анализ непосредственных результатов выполнения передних резекций прямой кишки при раке.

Материалы и методы. В отделении абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения (РЭМДЛ) клиники ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России по поводу рака прямой кишки (РПК) операции передней резекции прямой кишки выполнены 334 больным, при этом в 143 (42,8 %) случаях они были низкими.

В качестве стандарта выполнялась тотальная мезоректумэктомия и лимфодиссекция в объёме D2. Комбинированные хирургические вмешательства выполнены у 68 (20,4 %) пациентов по поводу местно-распространённых опухолей. Колоректальный анастомоз с использованием сшивающих аппаратов формировали во всех наблюдениях, в 316 (94,6 %) случаях это было соустье «бок в конец», у 18 пациентов – «конец в конец». Превентивную проксимальную кишечную стому формировали в 73 (21,9 %) наблюдениях, из них в 67 случаях это была илеостома, в 6 – трансверзостома. У 261 пациента превентивную проксимальную кишечную стому не формировали.

Результаты. После выполнения передних резекций по поводу РПК осложнения развились у 75 (22,5 %) больных. Самым грозным и опасным осложнением была несостоятельность колоректального анастомоза, которая отмечалась в 12 (3,5 %) наблюдениях. У превентивно стомированных пациентов это осложнение возникло у 8,2 % (6 больных из 73), у больных без стомы у 2,3 % (6 пациентов из 261).

Заключение. Использование превентивной проксимальной кишечной стомы позволяет сформировать колоректальный анастомоз даже при наличии осложнённых форм рака прямой кишки. Количество осложнений, непосредственно связанных с формированием превентивной проксимальной кишечной стомы относительно небольшое, однако, при планировании хирургического вмешательства по поводу неосложнённого рака прямой кишки, необходимо учитывать вероятность их возможного возникновения.

Ключевые слова:

рак прямой кишки, анастомоз, стома, трансверзостома, несостоятельность швов колоректального анастомоза

Для корреспонденции:

Егоров Георгий Юрьевич – 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: Egorovgu@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1413-6406>

SPIN: 5779-2753, AuthorID: 1083055

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Колесников Е. Н., Снежко А. В., Трифанов В. С., Кожушко М. А., Фоменко Ю. А., Кацьева Т. Б., Мягков Р. Е., Санамянц С. В., Аверкин М. А., Егоров Г. Ю. Результаты передней резекции прямой кишки с формированием аппаратного анастомоза у онкологических больных. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(4): 6-12. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-1>

Статья поступила в редакцию 01.07.2021; одобрена после рецензирования 05.10.2021; принята к публикации 09.12.2021.

© Колесников Е. Н., Снежко А. В., Трифанов В. С., Кожушко М. А., Фоменко Ю. А., Кацьева Т. Б., Мягков Р. Е., Санамянц С. В., Аверкин М. А., Егоров Г. Ю., 2021

THE RESULTS OF ANTERIOR RECTAL RESECTION WITH THE FORMATION OF A HARDWARE ANASTOMOSIS IN CANCER PATIENTS

E. N. Kolesnikov¹, A. V. Snezhko², V. S. Trifanov¹, M. A. Kozhushko¹, U. A. Fomenko¹,
T. B. Katsieva¹, R. E. Myagkov¹, S. V. Sanamyanc¹, M. A. Averkin¹, G. Yu. Egorov¹✉

1. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ Egorovgu@gmail.com

ABSTRACT

Purpose of the study. A retrospective analysis of the immediate results of performing anterior rectal resections in cancer.

Materials and methods. In the Department of Abdominal Oncology No. 1 with a group of X-ray vascular methods of diagnosis and treatment of the clinic of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia treatment for rectal cancer operations of anterior rectal resection were performed in 334 patients, while in 143 (42.8 %) cases they were low. As a standard, total mesenteric excision and lymphoid dissection in volume D2 were performed. Combined surgical interventions were performed in 68 (20.4 %) patients for locally spread tumors. As a rule, they were resection in nature and were performed with tumor infiltration of adjacent organs (bladder with ureters, ovaries, uterus, vagina, small intestine, abdominal wall). Colorectal anastomosis using crosslinking devices was formed in all cases, in 316 (94.6 %) cases it was a "side – to-end" junction, in 18 patients – "end-to-end". A preventive proximal intestinal stoma was formed in 73 (21.9 %) cases, where 67 cases it was an ileostomy, and 6 – a transversostomy. The preventive proximal intestinal stoma was not formed among 261 patients. **Results.** After performing anterior resections for rectal cancer operations, the complications developed in 75 (22.5 %) patients. The most threatening and dangerous complication was the failure of the colorectal anastomosis, which was noted in 12 (3.5 %) cases.

This complication occurred in 8.2 % (6 patients out of 73) of preventatively stoma-treated patients, in 2.3 % of patients without a stoma (6 patients out of 261).

Conclusion. The use of a preventive proximal intestinal stoma allows you to form a colorectal anastomosis even in the presence of complicated forms of rectal cancer. The number of complications directly referred to the formation of a preventive proximal intestinal stoma is relatively small, but when planning surgery for uncomplicated rectal cancer, the probability of their possible occurrence should be taken into account.

Keywords:

rectal cancer, anastomosis, stoma, transversostoma, failure of colorectal anastomosis sutures

For correspondence:

Georgii Yu. Egorov – PhD student National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: Egorovgu@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1413-6406>

SPIN: 5779-2753, AuthorID: 1083055

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kolesnikov E. N., Snezhko A. V., Trifanov V. S., Kozhushko M. A., Fomenko U. A., Katsieva T. B., Myagkov R. E., Sanamyanc S. V., Averkin M. A., Egorov G. Yu. The results of anterior rectal resection with the formation of a hardware anastomosis in cancer patients. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(4): 6-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-1>

The article was submitted 01.07.2021; approved after reviewing 05.10.2021; accepted for publication 09.12.2021.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Основой лечения рака прямой кишки (РПК) является выполнение радикальной операции. В настоящее время приоритет в хирургическом лечении РПК принадлежит сфинктеросохраняющим хирургическим вмешательствам, среди которых наиболее распространённым является передняя резекция прямой кишки. Среди этих операций выделяют низкую переднюю резекцию, применяемую при расположении опухоли на 6–8 см выше ануса. Исследования, посвященные особенностям распространения опухоли прямой кишки, значительно расширили показания для низких резекций прямой кишки. Доказано, что минимальное расстояние от опухоли до нижней границы резекции прямой кишки при раке со стороны слизистой оболочки может составлять всего 1 см и менее [1–3]. Широкое применение сшивающих аппаратов, позволяющих формировать колоректальные анастомозы практически на уровне сфинктерного комплекса, а также использование различных методик колопластики с целью замещения резервуарной функции прямой кишки привело к улучшению функциональных результатов операций передних резекций при РПК.

Однако по-прежнему актуальной является проблема послеоперационных осложнений, наиболее грозным из которых является несостоятельность швов колоректального анастомоза (НШКА). Литературные данные о частоте этого осложнения колеблются в диапазоне от 3 до 30 %. Современные исследования не включают в список осложнений бессимптомно текущие и выявляемые только при контрольном рентгенологическом исследовании затеки контрастного вещества [4; 5]. Среди предложенных методов протекции НШКА наиболее распространённым является формирование проксимальной кишечной стомы. Наложение превентивных кишечных стом рассматривается как вмешательство, позволяющее избежать не столько возникновения НШКА, сколько тяжёлых последствий её возникновения. К основным показаниям для формирования превентивных кишечных стом чаще всего относят формирование наданального колоректального анастомоза и наличие положительной воздушной пробы на герметичность соустья, а также проявления кишечной непроходимости [1; 6–8].

В тоже время применение превентивных кишечных стом само по себе может быть связано с риском возникновения дополнительных осложнений,

непосредственно связанных как с ее формированием, так и с ликвидацией [7; 9–11].

Цель исследования: ретроспективный анализ непосредственных результатов выполнения передних резекций прямой кишки при раке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования, касающиеся выбора методики операции, оптимальных способов формирования колоректальных анастомозов с применением сшивающих аппаратов, подхода к формированию превентивных проксимальных кишечных стом, дренирования просвета прямой кишки и брюшной полости, тактики лечения послеоперационных осложнений при хирургическом лечении колоректального рака проведены в Ростовском научно-исследовательском институте в период с 2007 по 2012 гг. [1]. В отделении абдоминальной онкологии № 1 с группой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения (РЭМДЛ) клиники ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России лечение по поводу РПК операции передней резекции прямой кишки выполнены 334 больным, при этом в 143 (42,8 %) случаях они были низкими. Из оперированных пациентов 178 были женщинами и 156 – мужчинами (соотношение 1:1,1). Средний возраст пациентов составил $61,3 \pm 3,4$ г., старше 70 лет было 23 %. Большинство больных (208 или 62,3 %) оперированы в III стадии заболевания, I и II стадии были у 87 (26,0 %) пациентов. В 39 (11,7 %) случаев имели место отдалённые метастазы, и больные были отнесены к IV стадии. При гистологическом исследовании у 98 % больных определена аденокарцинома, у 5 (1,5 %) пациентов выявлен нейроэндокринный рак, у 2 (0,6 %) – плоскоклеточный рак. Степень дифференцировки аденокарциномы G1 отмечена у 38 (11,6 %) больных, G2, в том числе со слизеобразующим компонентом, – у 243 (74,3 %), у 46 (14,1 %) выявлена аденокарцинома G3.

Преимущественно в нижней трети ампулы прямой кишки опухоль локализовалась у 110 (32,9 %) больных, в средней трети – у 94 (28,1 %), в верхней трети с распространением на ректосигмовидный отдел – у 130 (38,9 %) пациентов.

Более половины больных имели сопутствующие заболевания, преимущественно это была патология сердечно-сосудистой системы.

В предоперационную подготовку больных входили ортоградная и ретроградная очистка толстой кишки, медикаментозная деконтаминация, про-

филактика тромбоэмболических осложнений, при необходимости проводилась коррекция соответствующих нарушений со стороны органов и систем.

В качестве стандарта выполнялась тотальная мезоректумэктомия и лимфодиссекция в объёме D2. Комбинированные хирургические вмешательства выполнены у 68 (20,4 %) пациентов по поводу местнораспространённых опухолей. Как правило, они носили резекционный характер и выполнялись при опухолевой инфильтрации смежных органов (мочевое пузыря с мочеточниками, яичников, матки, влагалища, тонкой кишки, брюшной стенки). Колоректальный анастомоз с использованием сшивающих аппаратов формировали во всех наблюдениях, в 316 (94,6 %) случаях это было соустье «бок в конец», у 18 пациентов – «конец в конец». Превентивную проксимальную кишечную стому формировали в 73 (21,9 %) наблюдениях, из них в 67 случаях это была илеостома, в 6 – трансверзостома. Основным показанием к формированию

проксимальной кишечной стомы являлось наличие проявлений кишечной непроходимости, вследствие которой было невозможно полноценно подготовить толстую кишку к анастомозированию. Другой частой причиной формирования превентивной кишечной стомы, особенно при местно-распространённых опухолях, были выраженная воспалительная инфильтрация в полости малого таза и параректальной жировой клетчатке, возникающая вследствие возникновения параректальных гнойников, мочепузырных и влагалищных свищей. У 261 пациента превентивную проксимальную кишечную стому не формировали.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После выполнения передних резекций по поводу РПК осложнения развились у 75 (22,5 %) больных (табл. 1).

Таблица 1. Осложнения после хирургического лечения рака прямой кишки

Вид осложнения	Абсолютное количество (% от выполненных операций)
Осложнения после передних резекций прямой кишки (n = 334)	
Несостоятельность колоректального анастомоза	12 (3,6 %)
Кровотечение из зоны анастомоза	3 (0,9 %)
Спаечная кишечная непроходимость	5 (1,5 %)
Абсцессы брюшной полости	4 (1,2 %)
Перфорация мочевого пузыря, травма мочеточника	2 (0,6 %)
Прямокишечно-влагалищные и прямокишечно-мочепузырные свищи	4 (1,2 %)
Нагноение лапаротомной раны	12 (3,6 %)
Дизурические расстройства (нейрогенный мочевой пузырь)	10 (3,0 %)
Стриктура анастомоза	4 (1,2 %)
Тромбоэмболические осложнения	5 (1,5 %)
Пневмония	8 (2,4 %)
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	6 (1,8 %)
Всего	75 (22,5 %)
Осложнения после операций ликвидации превентивных кишечных стом (n = 68)	
Кровотечение из зоны анастомоза	1 (1,5 %)
Спаечная кишечная непроходимость	2 (2,9 %)
Нагноение раны	3 (4,4 %)
Всего	6 (8,8 %)

Самым грозным и опасным осложнением была несостоятельность колоректального анастомоза. Под ней понимали выделение кишечного содержимого по дренажам, через влагалище или с мочой, либо выделение мочи через прямую кишку. Несостоятельность колоректального анастомоза отмечена в 12 (3,5 %) наблюдениях. В 6 случаях превентивная проксимальная кишечная стома не накладывалась, у 6 была сформирована. У 11 больных проводилась консервативная терапия, у 1 пациента потребовалась релапаротомия, резекция области анастомоза и выведение одностольной колостомы. В 4 наблюдениях в итоге сформировались свищи между прямой кишкой и влагалищем (в 3 наблюдениях) и мочевым пузырём у 1 пациента. Все больные оперированы в сроки от 3 до 6 месяцев, у 2 из них выполнена брюшно-промежностная экстирпация культи прямой кишки в сочетании с резекцией влагалища, у 1 резекция мочевого пузыря, у 1 удалось ограничиться пластикой свища.

На наш взгляд, представляют интерес данные о частоте развития клинически выраженной несостоятельности в группе больных без превентивной проксимальной кишечной стомы и у тех, кому она была сформирована. У превентивно стомированных пациентов это тяжёлое осложнение возникло у 8,2 % (6 больных из 73), у больных без стомы – у 2,3 % (6 пациентов из 261). Необходимо подчеркнуть, что практически все больные, которым формировали превентивную кишечную стому, имели осложнённые формы колоректального рака, самыми частыми из которых были признаки нарушения проходимости кишечника. Таким образом, превентивная проксимальная кишечная стома не может полностью снять повышенную вероятность развития несостоятельности колоректального анастомоза при наличии осложнений, и, вероятно, в некоторых случаях чрезвычайно высокого риска развития несостоятельности колоректального соустья, целесообразно отказываться от его формирования в пользу выполнения обструктивных резекций.

Кровотечение из зоны анастомоза отмечено у 3 пациентов, при этом в 2 наблюдениях оно было остановлено трансанально, в 1 случае потребовалась релапаротомия и дополнительное прошивание зоны анастомоза.

Спаечная кишечная непроходимость была диагностирована у 5 (1,5 %) больных, все они были оперированы. У 4 из 5 пациентов первоначально были выполнены обширные комбинированные операции.

Абсцессы брюшной полости выявлены у 4 больных, у 2 из них явились дополнительным осложнением несостоятельности колоректального анастомоза, у 2 – следствием выполнения операции передней резекции на фоне местно-распространённой перфоративной опухоли. В 1 наблюдении произошло спонтанное дренирование гнойника через анастомоз в просвет кишки, в 3 случаях выполнено дренирование гнойной полости под ультразвуковым контролем.

Травматическая перфорация мочевого пузыря у 1 больного и мочеточника у другого, проявилась в ранние сроки после операции выделением мочи по дренажным трубкам и послужила причиной релапаротомии у обоих пациентов. В 1 случае выполнено ушивание мочевого пузыря, во втором – резекция мочеточника с формированием уретеро-цистоанастомоза.

К больным с нейрогенным мочевым пузырём относили пациентов, у которых не восстанавливалось нормальное мочеиспускание через 7–10 дней после операции. Дизурические расстройства обычно клинически проявлялись острой задержкой мочи. У 7 больных это потребовало увеличения сроков катетеризации мочевого пузыря до 14–18 суток, 3 больных были выписаны с мочевым катетером, и нормальное мочеиспускание у них восстановилось в срок от 4 до 6 недель и им потребовалось проведение дополнительного курса консервативной терапии под контролем невропатолога.

Причиной возникновения стриктур колоректального анастомоза в период от 6 до 14 недель после операции, по нашему мнению, явилась «скрытая» несостоятельность соустья, особенно с учётом того, что у 3 из 4 пациентов были сформированы превентивные проксимальные кишечные стомы. В 2 наблюдениях выполнено эффективное бужирование стриктуры с последующим закрытием илеостомы, у 2 больных выполнена ререзекция зоны анастомоза.

Тромбоэмболические осложнения отмечены у 5 больных. У 1 пациента возник острый артериальный тромбоз правой нижней конечности, и ему была выполнена тромбинтимэктомия. У 2 пациентов развился поверхностный флеботромбоз нижней конечности, 1 больному выполнена кроссэктомия, другому проведена консервативная терапия. У 2 больных развилась тромбоэмболия легочной артерии, оба пациента умерли.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы у 6 больных проявлялись усилением прояв-

лений стенокардии, аритмогенными расстройствами и нарушениями гемодинамики, которые были купированы консервативно.

После операций резекционного характера по поводу рака прямой кишки умерли 2 больных, оба от тромбоэмболии легочной артерии. Послеоперационная летальность составила 0,6 %.

Реконструкция желудочно-кишечного тракта после формирования кишечных стом выполнена 68 больным, из них 62 пациента имели илеостому и 6 – трансверзостому. Эти хирургические вмешательства выполнялись или через 5–6 недель после первой операции, или, у большинства больных, после завершения многокурсовой адъювантной химиотерапии, обычно через 6–7 месяцев. Отказ от выполнения кишечной реконструкции был связан с прогрессированием опухоли у 4 больных и отказом от операции 1 пациента. Предоперационное обследование обязательно включало выполнение ирригоскопии для выявления возможной стриктуры колоректального анастомоза. Реконструктивная операция практически у всех больных проводилась из ограниченного доступа, стому циркулярно иссекали, петлю кишки со стомой выводили в рану и резецировали. У всех больных формировали анастомоз «бок в бок» узловым швом. Осложнения после реконструктивных операций отмечены у 6 (8,8 %) пациентов, умерших не было (см. таблицу). Повторные операции потребовались 3 больным, всем выполнены лапаротомии. Больному с кровотечением из анастомоза выпол-

нена резекция тонкой кишки вместе с соустьем, пациентам с острой спаечной кишечной непроходимостью выполнен висцеролиз.

В изложенном выше материале представлены результаты лечения больных РПК в специализированном хирургическом отделении. Представленные итоги практической работы и, как следствие, стабильно низкие показатели количества послеоперационных осложнений и летальности полностью подтвердили правильность выработанных подходов к хирургическому лечению рака прямой кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение больных раком прямой кишки в специализированных отделениях в составе крупных медицинских центров позволяет получить хорошие непосредственные результаты операций, относительно низкие показатели количества послеоперационных осложнений и летальности. Использование превентивной проксимальной кишечной стомы позволяет сформировать колоректальный анастомоз даже при наличии осложнённых форм рака прямой кишки. Количество осложнений, непосредственно связанных с формированием превентивной проксимальной кишечной стомы относительно небольшое, однако планируя хирургическое вмешательство по поводу неосложнённого рака прямой кишки вероятность их возможного возникновения необходимо учитывать.

Список источников

1. Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В. Пути улучшения результатов применения аппаратного анастомоза в хирургии рака прямой кишки. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2013;(12):37–42.
2. Karanjia ND, Schache DJ, North WR, Heald RJ. "Close shave" in anterior resection. Br J Surg. 1990 May;77(5):510–512. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800770512>
3. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. Br J Surg. 2012 May;99(5):603–612. <https://doi.org/10.1002/bjs.8677>
4. Ахметзянов Ф. Ш., Егоров В. И. Несостоятельность швов колоректального анастомоза (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2016;15(2):107–112. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-107-112>
5. Warschkow R, Steffen T, Thierbach J, Bruckner T, Lange J, Tarantino I. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis. Ann Surg Oncol. 2011 Oct;18(10):2772–2782. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1696-1>
6. Ем А. Е., Васильев С. В., Григорян В. В., Попов Д. Е. Применение превентивных кишечных стом в хирургическом лечении рака прямой кишки. Вопросы онкологии. 2007;53(4):484–486.
7. Lee MR, Hong CW, Yoon SN, Lim S-B, Park KJ, Park J-G. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. Hepatogastroenterology. 2006 Oct;53(71):682–686.
8. Pommergaard HC, Gessler B, Burcharth J, Angenete E, Haglund E, Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic

leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2014 Sep;16(9):662–671. <https://doi.org/10.1111/codi.12618>

9. Shiomi A, Ito M, Maeda K, Kinugasa Y, Ota M, Yamaue H, et al. Effects of a diverting stoma on symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis of 1,014 consecutive patients. *J Am Coll Surg.* 2015 Feb;220(2):186–194. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.017>

10. Ермаков Д. Ф. Факторы риска несостоятельности аппаратного анастомоза после передней резекции прямой кишки: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2012.

11. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzi A, Carmichael JC, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg.* 2013 Jan;148(1):65–71. <https://doi.org/10.1001/2013.jamasurg.2>

Информация об авторах:

Колесников Евгений Николаевич – д.м.н., старший научный сотрудник, заведующий отделением Абдоминальной онкологии №1 с группой РЭМДЛ, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7250>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457

Снежко Александр Владимирович – д.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>, SPIN: 2913-3744, AuthorID: 439135, Scopus Author ID: 6701854863

Трифанов Владимир Сергеевич – к.м.н., врач-хирург, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 3710-8052, AuthorID: 453981

Кожушко Михаил Анатольевич – к.м.н., врач-хирург, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9067-6410, AuthorID: 346250

Фоменко Юрий Александрович – к.м.н., заместитель генерального директора по клинко-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8204-5275, AuthorID: 462430

Кациева Танзила Бексултановна – к.м.н., врач-хирург, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 2069-9778, AuthorID: 735754

Мягков Роман Евгеньевич – к.м.н., врач-хирург ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6109-7094, AuthorID: 737500

Санамянц Сергей Владимирович – к.м.н., врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Аверкин Михаил Александрович – к.м.н., врач-хирург ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6106-3997, AuthorID: 734378

Егоров Георгий Юрьевич ✉ – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1413-6406>, SPIN: 5779-2753, AuthorID: 1083055

Вклад авторов:

Колесников Е. Н. – концепция и дизайн исследования, написание текста, научное редактирование, обработка материала, техническое редактирование, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, выполнение операций;

Снежко А. В. – написание текста, научное редактирование, обработка материала, техническое редактирование, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, выполнение операций;

Трифанов В. С. – написание текста, обработка материала, выполнение операций, ассистенция на операциях;

Кожушко М. А. – написание текста, обработка материала, выполнение операций, ассистенция на операциях;

Фоменко Ю. А. – написание текста, обработка материала, выполнение операций, ассистенция на операциях;

Кациева Т. Б. – выполнение операций, ассистенция на операциях;

Мягков Р. Е. – выполнение операций, ассистенция на операциях;

Санамянц С. В. – выполнение операций, ассистенция на операциях;

Аверкин М. А. – выполнение операций, ассистенция на операциях;

Егоров Г. Ю. – ассистенция на операциях, подготовка статьи.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕГОЧНОЙ ФОРМЫ МУКОРМИКОЗА У РЕБЕНКА С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Ю. Ю. Козель^{1✉}, О. Ю. Куцевалова¹, В. В. Дмитриева¹, О. В. Козюк¹, Л. Б. Куштова³,
А. Х. Хаспекян², К. С. Асланян²

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

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

3. РостГМУ, 344022, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ loronco.k-l@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Мукормикоз легких – тяжелое инфекционное осложнение у больных острым лимфобластным лейкозом, которое развивается на этапе высокодозной цитостатической терапии. Оно характеризуется чрезвычайно агрессивным, быстро прогрессирующим течением и без специфического лечения заканчивается летальным исходом в короткое время. Достоверная верификация мукора необходима в связи с устойчивостью к наиболее часто используемым противогрибковым лекарственным средствам, в частности, к вориконазолу.

В статье представлен клинический случай легочной формы мукормикоза у ребенка 12 лет на этапе диагностики острого лимфобластного лейкоза. Первые симптомы заболевания (головные боли, недомогание и слабость, бледность), изменения в общем анализе крови (ОАК) (гиперлейкоцитоз до 200 тыс. кл/мкл, тромбоциты единичные). По результатам обследования верифицирован основной диагноз острый лимфобластный лейкоз L2, ИФТ T-II, CD1a⁺. На этапе диагностики острого лимфобластного лейкоза, основное заболевание было осложнено развитием правосторонней пневмонией согласно рентгенологическому исследованию. Для верификации этиологии инфильтрации легочной ткани на микробиологическую диагностику был направлен бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ). Исследование включало методы: иммуноферментный, микроскопический и культуральный. На совокупности всех полученных результатов был диагностирован инвазивный мукормикоз и начата незамедлительно противогрибковая терапия.

Ключевые слова:

острый лимфобластный лейкоз, инвазивный микоз, онкогематология, мукормикоз, диагностика мукормикоза, лечение инвазивного микоза

Для корреспонденции:

Козель Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии 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: loronco.k-l@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>

SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Козель Ю. Ю., Куцевалова О. Ю., Дмитриева В. В., Козюк О. В., Куштова Л. Б., Хаспекян А. Х., Асланян К. С. Клинический случай легочной формы мукормикоза у ребенка с острым лимфобластным лейкозом. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(4): 13-17.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-2>.

Статья поступила в редакцию 24.06.2021; одобрена после рецензирования 12.10.2021; принята к публикации 09.12.2021.

© Козель Ю. Ю., Куцевалова О. Ю., Дмитриева В. В., Козюк О. В., Куштова Л. Б., Хаспекян А. Х., Асланян К. С., 2021

A CLINICAL CASE OF PULMONARY FORM OF MUCORMYCOSIS IN A CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Yu. Yu. Kozel^{1✉}, O. Yu. Kutsevalova¹, V. V. Dmitrieva¹, O. V. Kozyuk¹, L. B. Kushtova³, A. Kh. Khaspekyan², K. S. Aslanyan²

1. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

3. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ loronco.k-l@mail.ru

ABSTRACT

Mucormycosis of the lungs is a severe infectious complication in patients with acute lymphoblastic leukemia, which develops at the stage of high-dose cytostatic therapy. It is characterized by an extremely aggressive, rapidly progressive course and, without specific treatment, is fatal in a short time. Reliable verification of mucor is necessary due to its resistance to the most commonly used antifungal drugs, particularly to voriconazole.

The article presents a clinical case of pulmonary mucormycosis in a 12-year-old child at the stage of diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. The first symptoms of the disease (headaches, malaise and weakness, pallor), changes in the general blood count (hyperleukocytosis up to 200 thousand cells/ μ l, single platelets). Based on the results of the examination, the main diagnosis was verified for acute lymphoblastic leukemia L2, IFT T-II, CD1a⁺. At the stage of diagnosis of acute lymphoblastic leukemia, the underlying disease was complicated by the development of right-sided pneumonia according to X-ray examination. To verify the etiology of infiltration of lung tissue, broncho-alveolar lavage was directed to microbiological diagnostics, which included studies: enzyme immunoassay, microscopic and cultural. On the aggregate of all the results obtained, invasive mucormycosis was diagnosed and antifungal therapy was started immediately.

Keywords:

acute lymphoblastic leukemia, invasive mycosis, oncohematology, mucormycosis, diagnosis of mucormycosis, treatment of invasive mycosis

For correspondence:

Yuliya Yu. Kozel – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of pediatric oncology National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: loronco.k-l@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>

SPIN: 6923-7360, AuthorID: 732882

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kozel Yu. Yu., Kutsevalova O. Yu., Dmitrieva V. V., Kozyuk O. V., Kushtova L. B., Khaspekyan A. Kh., Aslanyan K. S. A clinical case of pulmonary form of mucormycosis in a child with acute lymphoblastic leukemia. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(4): 13-17. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-2>

The article was submitted 24.06.2021; approved after reviewing 12.10.2021; accepted for publication 09.12.2021.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Продолжающийся рост числа инфекций обусловленных грибами (микроспидемиа) остается одной из актуальных проблем как мирового, так и отечественного здравоохранения. Обусловленные микроскопическими грибами заболевания (микозы) стали актуальной клинической проблемой. Серьезную опасность микозы представляют для лиц с иммуносупрессивным состоянием. Особенно при острых лейкозах, с учетом инициального гиперлейкоцитоза и развитием на этом фоне жизнеугрожающих осложнений, нарастающей тяжести состояния пациента, требующих незамедлительного начала специфического лечения. Оптимизация высокотехнологичной медицины, активное применение цитостатических и иммуносупрессивных препаратов, использование в профилактике и лечении антибиотиков широкого спектра действия привели к возрастанию числа иммунокомпрометированных больных с высоким риском развития не только поверхностных, но и инвазивных микотических инфекционных осложнений с тяжелыми клиническими проявлениями и очень высокой атрибутивной летальностью [1–4].

У онкологических и гематологических пациентов инвазивные микозы (ИМ) являются распространенным осложнением. Наиболее часто встречаемым возбудителем ИМ у онкогематологических больных является *Aspergillus spp.* Ранняя диагностика, профилактика и лечение вориконазолом существенно снизили частоту распространения инвазивного аспергиллеза. В то же время, увеличилась частота ИМ, обусловленных мукормицетами (*Rhizopus spp.*,

Rhizomucor spp., *Mucor spp.*, *Lichtheimia corymbifera*) и другими редкими возбудителями, такими как *Fusarium spp.* Эти и другие мукормицеты устойчивы к наиболее часто используемым противогрибковым лекарственным средствам, в частности, к вориконазолу. В связи с трудностью диагностики (нет четкой картины при рентгеновских исследованиях; требуется инвазивная процедура для получения биоптата или бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ); отсутствие специфических тестов для выявления антигена или специфических антител) число публикаций о вызванных редкими возбудителями ИМ у онкологических больных ограничено [5–7].

Возможности высокотехнологичных методов диагностики, профилактики и лечения возрастают, но, в то же время, инвазивный микоз по-прежнему остается доминирующей причиной инфекционной смертности больных с онкологическими заболеваниями [8–10].

Описание клинического случая

В статье представлен клинический случай легочной формы мукормикоза у ребенка на этапе диагностики острого лимфобластного лейкоза. Имеется информированное согласие пациента на исследования.

Пациент 12 лет болен с января 2020 г., когда появились первые симптомы заболевания (головные боли, недомогание и слабость, бледность) при обследовании выявлены изменения в общем анализе крови (ОАК) (гиперлейкоцитоз до 200 тыс. кл/мкл, тромбоциты единичные). Для уточнения диагноза ребенок был направлен в ГБУ РО «ОДКБ», г. Ростова-на-Дону. По результатам обследования в отделении детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО «ОДКБ» у ребенка верифицирован основной диагноз острый лимфобластный лейкоз L2, ИФТ T-II, CD1a⁺. На этапе диагностики острого лимфобластного лейкоза основное заболевание было осложнено развитием правосторонней пневмонии. По данным СКТ органов грудной клетки выявлена инфильтрация легочной ткани в S8, S9 справа, расположенная субплеврально с просветами бронхов и полостью нечеткими, неровными гиперинтенсивными краями размерами 11 × 4 мм и гипоинтенсивным центром неоднородной структуры; определялись участки центрилобулярной эмфиземы в S 1/2 справа в прикорневой зоне размерами 10 × 7 мм. Для верификации этиологии инфильтрации легочной ткани было принято решение для проведения инвазивной

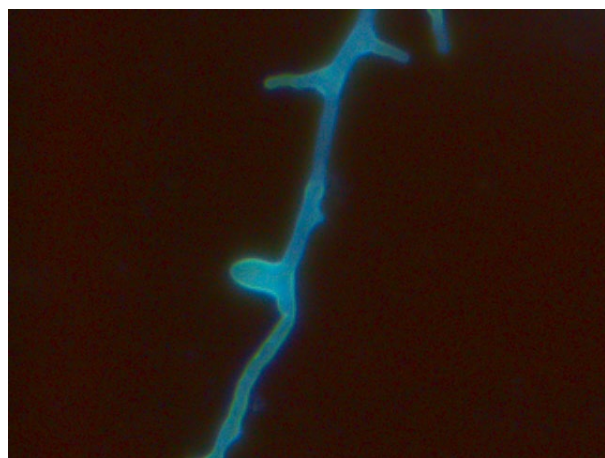


Рис. 1. Микроскопия бронхоальвеолярного лаважа; окраска калькофлуором белым; × 600.

процедуры с целью получения БАЛ. БАЛ и сыворотка крови были направлены на исследование в лабораторию клинической микробиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Микробиологическая диагностика включала исследования: иммуноферментное, микроскопическое и культуральное.

Наличие галактоманна (ГМ) в сыворотке крови и БАЛ определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических тест-систем (ХЕМА GaLMAg EIA kit, Россия). Уровень ГМ расценивали как положительный при значениях $\geq 0,59$ OD (оптическая плотность). Микроскопическое исследование БАЛ проводили с помощью световой и флуоресцентной микроскопии с калькофлуором белым с целью выявления гифов грибов. Культуральное исследование проводили общепринятым микробиологическим методом. В первый день были получены следующие результаты: уровень галактоманна в крови индекс оптической плотности (ИОП) – 0,12 (отрицательный), в БАЛ ИОП – 0,17 (отрицательный). Исследование с помощью световой микроскопии возбудителя не выявило, а с помощью флуоресцентной микроскопии с калькофлуором белым в материале был обнаружен не-септированный мицелий, ветвящийся под прямым углом (рис. 1).

Следует отметить, что при культуральном микробиологическом исследовании результат был отрицательный – отсутствие роста на 2–5 сутки.

Таким образом, на совокупности всех полученных результатов был диагностирован инвазивный

мукормикоз и начата незамедлительно противогрибковая терапия (амфотерицин В 50 мг/сутки). Учитывая положительную динамику на КТ через две недели от начала лечения ИМ, было решено продолжить противогрибковую терапию с ротацией препарата на позаконазол в дозе 200 мг 4 раза в сутки длительностью до 2-х месяцев. При оценке состояния ребенка в динамике, через месяц от начала лечения ИМ на КТ органов грудной клетки был отмечен положительный эффект в виде уменьшения очага воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мукормикоз характеризуется чрезвычайно агрессивным, прогрессирующим течением с очень быстрым разрушением всех тканевых барьеров и без специфического лечения заканчивается летальным исходом в короткое время с момента появления клинических признаков. Возбудители мукомикозов резистентны к применяемым в клинической практике азолам и эхинокандам. Не характерным явилось то, что у ребенка развился мукомикоз легких в начальной стадии заболевания (на этапе диагностики) до применения высокодозной цитостатической терапии. Развитие пневмонии у иммунокомпрометированных больных требует настороженности при диагностике с целью не пропустить микоз. Результаты текущего обзора должны помочь врачам установить связь между различными проявлениями мукомикоза, соответствующими предрасполагающими факторами и возбудителями.

Список источников

1. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jan;25(1):26–34. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
2. Pana ZD, Seidel D, Skiada A, Groll AH, Petrikos G, Cornely OA, et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis.* 2016 Nov 10;16(1):667. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2005-1>
3. Nam BD, Kim TJ, Lee KS, Kim TS, Han J, Chung MJ. Pulmonary mucormycosis: serial morphologic changes on computed tomography correlate with clinical and pathologic findings. *Eur Radiol.* 2018 Feb;28(2):788–795. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5007-5>
4. Lin E, Moua T, Limper AH. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes. *Infection.* 2017 Aug;45(4):443–448. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-0991-6>
5. Hamilos G, Samonis G, Kontoyiannis DP. Pulmonary mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Dec;32(6):693–702. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1295717>
6. Reid G, Lynch JP, Fishbein MC, Clark NM. Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020 Feb;41(1):99–114. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401992>

7. Agrawal R, Yeldandi A, Savas H, Parekh ND, Lombardi PJ, Hart EM. Pulmonary Mucormycosis: Risk Factors, Radiologic Findings, and Pathologic Correlation. *Radiographics*. 2020 Jun;40(3):656–666. <https://doi.org/10.1148/rg.2020190156>
8. Feng J, Sun X. Characteristics of pulmonary mucormycosis and predictive risk factors for the outcome. *Infection*. 2018 Aug;46(4):503–512. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1149-x>
9. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, Ibrahim A, Roilides E, Petrakos G. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018 Apr 1;56(suppl_1):93–101. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101>
10. King J, Pana ZD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Warris A. Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Sep 1;6(suppl_1):S12-S21. <https://doi.org/10.1093/jpids/pix053>

Информация об авторах:

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

Куцевалова Ольга Юрьевна – к.б.н., врач-бактериолог, заведующая лабораторией клинической микробиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7452-6994>, SPIN: 6271-1942, AuthorID: 363005, ResearcherID: AAM-9837-2020

Дмитриева Виктория Викторовна – к.м.н., врач детский онколог отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>, SPIN: 4416-7947, AuthorID: 312405

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

Куштова Луиза Беслановна – аспирант ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-3002>

Хаспекян Анаид Хачатуровна – врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

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

Вклад авторов:

Козель Ю. Ю. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала;

Куцевалова О. Ю. – научное редактирование;

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

Козюк О. В. – концепция и дизайн исследования, обработка материала;

Куштова Л. Б. – концепция и дизайн исследования, обработка материала;

Хаспекян А. Х. – сбор, анализ и интерпретация данных;

Асланян К. С. – сбор, анализ и интерпретация данных.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИЧЕСКОГО ПЛЕВРОДЕЗА У ПАЦИЕНТА С ДЛИТЕЛЬНОЙ УТЕЧКОЙ ВОЗДУХА ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЛЁГКОГО ПО ПОВОДУ РАКА

Д. А. Розенко¹, Н. Д. Ушакова¹, С. Н. Тихонова^{1✉}, Ю. Н. Лазутин^{1,2},
Н. Н. Попова^{1,2}, А. М. Скопинцев¹

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

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ kramarenok1@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует способ мотивированного применения трансдермальной терапевтической системы (ТТС) на основе фентанила при проведении химического плевродеза у пациента с длительной утечкой воздуха после резекции лёгкого по поводу рака. Наиболее распространенным осложнением после плановых резекций лёгкого является формирование альвеолярно-плеврального свища или длительная утечка воздуха. Это клиническое проявление возникает в результате сообщения между альвеолами паренхимы лёгкого дистальнее сегментарного бронха с плевральной полостью. В большинстве случаев утечка воздуха по дренажам устраняется спонтанно, однако частота длительного отсутствия пневмостаза в послеоперационном периоде может достигать 25 % случаев, что оказывает отрицательное влияние на исходы оперативных вмешательств из-за развития пневмонии и эмпиемы. Длительное дренирование плевральной полости не всегда заканчивается аэростазом и требует повторных инвазивных вмешательств. Одним из способов достижения герметичности ткани лёгкого является применение различных методик химического плевродеза, который представляет собой хирургическую манипуляцию – введение склерозирующего химического вещества в плевральную полость путем распыления медицинского талька через троакар или раствора тетрациклина, вводимого в плевральные дренажи. Химическое вещество приводит к асептическому воспалению и образованию сращений между висцеральным и париетальным листками плевры с последующей облитерацией плевральной полости. Введение склерозанта сопровождается сильными болями, способными спровоцировать респираторный и/или гемодинамический дефицит, вплоть до апноэ и жизнеугрожающего нарушения сердечного ритма. Очевидно, что купирование боли при проведении химического плевродеза является важным фактором профилактики ряда осложнений у пациентов перенесших хирургическое вмешательство по поводу рака лёгкого (РЛ). Использование болюсного внутривенного введения наркотических анальгетиков приводит к обезболивающему эффекту, но кратковременного характера, что обусловлено отсутствием депо в организме и резким спадом концентрации препарата в сыворотке крови. К сожалению, у ослабленных и пожилых онкологических больных данный способ введения наркотических препаратов может вызвать различные осложнения такие, как угнетение дыхания и сердечной деятельности. Особенностью действия ТТС является обеспечение непрерывного дозирования и создания постоянной концентрации наркотического препарата на протяжении определенного промежутка времени. Данный способ обеспечивает многоуровневый и системный подход к устранению боли, способствует снижению токсичности и минимизирует угнетение центральных механизмов регуляции внешнего дыхания, не вызывая респираторные и кардиальные нарушения у больных, перенесших резекции легкого.

Ключевые слова:

рак лёгкого, резекции лёгкого, бронхоплевральные осложнения, химический плевродез, обезболивание, трансдермальные терапевтические системы

Для корреспонденции:

Тихонова Светлана Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации 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: kramarenok1@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6919-3523>, SPIN: 5141-1656, AuthorID: 1077917

Финансирование: работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Розенко Д. А., Ушакова Н. Д., Тихонова С. Н., Лазутин Ю. Н., Попова Н. Н., Скопинцев А. М. Применение трансдермальных терапевтических систем при проведении химического плевродеза у пациента с длительной утечкой воздуха после резекции лёгкого по поводу рака. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(4): 18-25. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-3>.

Статья поступила в редакцию 21.07.2021; одобрена после рецензирования 21.10.2021; принята к публикации 09.12.2021.

© Розенко Д. А., Ушакова Н. Д., Тихонова С. Н., Лазутин Ю. Н., Попова Н. Н., Скопинцев А. М., 2021

THE USE OF TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS FOR CHEMICAL PLEURODESIS IN A PATIENT WITH PROLONGED AIR LEAKAGE AFTER LUNG RESECTION FOR CANCER

D. A. Rozenko¹, N. D. Ushakova¹, S. N. Tikhonova^{1✉}, Yu. N. Lazutin^{1,2}, N. N. Popova^{1,2}, A. M. Skopintsev¹

1. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ kramarenok1@mail.ru

ABSTRACT

This clinical observation demonstrates a method of a motivated use of a transdermal therapeutic system (TTS) based on fentanyl for chemical pleurodesis in a patient with prolonged air leakage after lung resection for cancer. The most common complication after elective lung resections is an alveolar-pleural fistula or prolonged air leakage. This clinical phenomenon occurs as a result of communication between the alveoli of the lung parenchyma distal to the segmental bronchus and the pleural cavity. In most cases, air leakage through the drains is eliminated spontaneously, but the frequency of prolonged pneumothorax absence in the postoperative period can reach 25 %, which has a negative effect on the outcomes of surgical interventions due to the development of pneumonia and empyema. Long-term drainage of the pleural cavity does not always end with aerostasis and requires repeated invasive interventions. One of the ways to achieve the tightness of the lung tissue involves various methods of chemical pleurodesis, which is a surgical manipulation – the introduction of a sclerosing chemical substance into the pleural cavity by spraying medical talc through a trocar or a injecting tetracycline solution into the pleural drains. The chemical causes aseptic inflammation and adhesions between the visceral and parietal pleura, followed by obliteration of the pleural cavity. The sclerosant introduction is accompanied by severe pain that can provoke respiratory and/or hemodynamic deficits, up to apnea and life-threatening heart rhythm disturbances. Pain relief during chemical pleurodesis is obviously an important factor in the prevention of a number of complications in patients undergoing surgery for lung cancer. Bolus intravenous injections of narcotic analgesics lead to an analgesic effect, but a short-term one due to the absence of a depot in the body and a sharp drop in the drug concentration in the blood serum. Unfortunately, this method of introducing narcotic drugs can cause various complications in weakened and elderly cancer patients, such as respiratory depression and cardiac arrest. The TTS action is characterized with continuous dosing and the creation of a constant concentration of the narcotic drug over a certain period of time. This method provides a multilevel and systematic approach to pain relief, reduces toxicity and minimizes the inhibition of the central mechanisms of external respiration regulation without causing respiratory and cardiac disorders in patients who underwent lung resection.

Keywords:

lung cancer, lung resection, bronchopleural complications, chemical pleurodesis, anesthesia, transdermal therapeutic systems

For correspondence:

Svetlana N. Tikhonova – anesthesiologist and reanimatologist, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: kramarenok1@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6919-3523>, SPIN: 5141-1656, AuthorID: 1077917

Funding: the work was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Rozenko D. A., Ushakova N. D., Tikhonova S. N., Lazutin Yu. N., Popova N. N., Skopintsev A. M. The use of transdermal therapeutic systems for chemical pleurodesis in a patient with prolonged air leakage after lung resection for cancer. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(4): 18-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-3>.

The article was submitted 21.07.2021; approved after reviewing 21.10.2021; accepted for publication 09.12.2021.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Статистические данные Международного агентства по изучению рака определяют лидирующее место рака лёгкого (РЛ) среди других злокачественных опухолей. В структуре онкологической заболеваемости Российской Федерации среди мужского населения опухоли трахеи, бронхов и лёгкого составляют 16,9 % [1].

Достижения в области биологии рака и значительный прогресс в определении биомаркеров, обладающих предиктивной ценностью для различных видов лекарственной терапии позволяют надеяться на повышение эффективности лечения РЛ [2]. Безусловно, современные возможности мультимодального подхода имеют важное значение, однако хирургический метод остается основным в лечении больных РЛ [3].

Совершенствование техники радикальных хирургических вмешательств у пациентов с РЛ и новейшие технологии интраоперационного предупреждения осложнений до настоящего времени окончательно не решают проблемы осложненного течения послеоперационного периода, а бронхоплевральные хирургические осложнения нередко развиваются после резекции лёгкого. Наиболее распространенным осложнением после плановых резекций лёгкого является формирование альвеолярно-плеврального свища или длительная утечка воздуха [4]. Данное клиническое проявление возникает в результате сообщения между альвеолами паренхимы лёгкого дистальнее сегментарного бронха с плевральной полостью [5]. Обществом торакальных хирургов США длительный сброс воздуха определяется как утечка воздуха, сохраняющаяся более 5 дней после операции. Сброс воздуха после резекции легкого наблюдается в 25–50 % в 1 сутки после операции и выше 20 % на 2–4 сутки послеоперационного периода [6]. Несмотря на то, что в большинстве случаев утечка воздуха по дренажам устраняется спонтанно, частота длительного отсутствия пневмостаза после резекции лёгкого по поводу рака по данным литературы в последнее десятилетие составляет от 10 до 25 % [7]. Кроме того, у некоторых больных утечка воздуха возникает отсрочено, т.е. спустя 5 и более суток после операции на фоне, казалось бы, неосложненного течения послеоперационного периода.

Длительный сброс воздуха отрицательно влияет на исходы оперативных вмешательств из-за

развития таких осложнений как пневмония и эмпиема. Частота эмпиемы при длительной утечке воздуха продолжительностью более 7 дней составляет 10,4 % по сравнению с 1 % при сбросе воздуха длительностью меньше 7 дней ($p = 0,01$) [8]. Длительный сброс воздуха требует длительного дренирования плевральной полости, усиливая послеоперационную боль; нарушение расправления легкого приводит к увеличению риска развития пневмонии и тромбоэмболических осложнений из-за снижения подвижности пациентов [4]. В итоге длительный сброс воздуха связан с увеличением внутрибольничной летальности [9]. Больные с утечкой воздуха имеют в 3,4 раза больший риск умереть, чем пациенты без данного осложнения. Пациенты с длительной утечкой воздуха значительно дольше пребывают в стационаре, увеличивая количество затрат на 30 %. Кроме того, длительная утечка воздуха становится причиной двукратного увеличения повторных госпитализаций больных, перенесших лобэктомию [10].

Длительное дренирование плевральной полости не всегда заканчивается аэрозтазом, что требует для устранения утечки воздуха повторных вмешательств разной степени инвазивности [11]. К наиболее эффективным способам достижения герметичности ткани лёгкого относятся различные методики химического плевродеза, эндобронхиальные клапаны, повторные хирургические вмешательства [11; 12]. Повторная операция с применением общей анестезии с раздельной бронхиальной интубацией сопровождается существенной функциональной нагрузкой на организм, повышая риск хирургического вмешательства в группе больных старшего возраста, а также у пациентов с выраженной сопутствующей патологией [13].

Химический плевродез представляет собой введение склерозирующего химического вещества в плевральную полость путем распыления медицинского талька (магния гидросиликат) через троакар или раствора тетрациклина, вводимого в дренажи. Химическое вещество приводит к асептическому воспалению и образованию сращений между висцеральным и париетальным листками плевры с последующей облитерацией плевральной полости [14]. Внутривнутриплевральное введение склерозирующих препаратов сопровождается болевой реакцией вплоть до развития плевропульмонального шока с возможностью её купирования только опиоидными анальгетиками [15]. Болюсное внутривенное

введение наркотических анальгетиков приводит к обезболивающему эффекту, но кратковременного характера, что обусловлено отсутствием депо в организме и резким спадом концентрации препарата в сыворотке крови. К сожалению, у ослабленных и пожилых онкологических больных данный способ введения наркотических препаратов может вызвать жизнеугрожающие состояния, такие как угнетение дыхания и сердечной деятельности с потерей сознания. В тоже время, отсутствие адекватного обезболивания может спровоцировать апноэ, бронхоспазм, коллапсирование участков легкого с острыми кардиоваскулярными событиями [15]. Очевидно, что купирование боли при проведении плевродеза является важным фактором профилактики ряда осложнений у пациентов перенесших хирургическое вмешательство по поводу РЛ.

Для снижения болевой симптоматики при проведении химического плевродеза нами выбран способ обезболивания с использованием трансдермальной терапевтической системы (ТТС) на основе фентанила. Мотивацией послужили особенности использования альтернативного и неинвазивного пути введения препаратов, в том числе опиоидных анальгетиков. Особенностью действия ТТС является обеспечение непрерывного дозирования и создания постоянной концентрации обезболивающего препарата на протяжении определенного промежутка времени.

Цель исследования: продемонстрировать случай мотивированного применения трансдермальной терапевтической системы на основе фентанила при выполнении химического плевродеза после резекции лёгкого по поводу рака.

Клинический случай

Пациент К., 59 лет, госпитализирован в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (с 2020 г. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России) для проведения специализированного противоопухолевого лечения. Основные жалобы при поступлении: тупая боль в грудной клетке постоянного характера, периодические подъёмы температуры. По месту жительства установлен диагноз: периферический рак левого лёгкого. При дообследовании, по данным СРКТ органов грудной клетки диагностирована периферическая опухоль верхней доли левого лёгкого 4,5 × 5,0 см с прорастанием в медиастинальную плевру,

с увеличением внутригрудных, бронхопульмональных и лимфоузлов аортального окна до 1,0 см. Фибробронхоскопия: патологии трахеобронхиального дерева не выявлено, признаков централизации опухоли нет. УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, жировой гепатоз, диффузные изменения поджелудочной железы. Функция внешнего дыхания: жизненная ёмкость лёгких – 45 %, форсированная жизненная ёмкость лёгких – 34 %, объём форсированного воздуха при выдохе за 1 секунду – 37 %, т.е. имеет место выраженное снижение всех показателей. Электрокардиография: ЧСС 88 уд/мин, левый передний гемиблок – дистальная форма, снижение восстановительных процессов миокарда передне-перегородочной области левого желудочка. Консультация терапевта: гипертоническая болезнь ст. 2, артериальная гипертензия 3, риск 2, хроническая сердечная недостаточность 2 ст., хроническая обструктивная болезнь лёгких 1 стадии, 3 степени дыхательная недостаточность 2 ст., ожирение 2 ст. Консультация сосудистого хирурга: варикотромбофлебит правой нижней конечности, хроническая венозная недостаточность 2 ст., функциональный класс 4. Морфологическая верификация полученная в результате трансторакальной пункции: фрагменты плоскоклеточной карциномы.

На основании данных обследования установлен клинический диагноз: (C34.1) Рак верхней доли левого лёгкого периферической формы cT2bNxM0 II стадии, клиническая группа 2, хроническая обструктивная болезнь лёгких 1 стадии, 3 степени дыхательная недостаточность 2 ст. Гипертоническая болезнь 2 ст., артериальная гипертензия 3, риск 2, хроническая сердечная недостаточность 2 ст., варикотромбофлебит правой нижней конечности, хроническая венозная недостаточность 2 ст., функциональный класс 4. Ожирение 2 ст. с учетом клинической стадии РЛ консилиумом врачей онкологического центра рекомендовано выполнение хирургического вмешательства в объёме расширенной верхней лобэктомии слева. После предварительной медикаментозной подготовки пациенту проведена операция: расширенная верхняя лобэктомия слева, комбинированная с резекцией диафрагмального нерва и медиастинальной плевры. Послеоперационная терапия была направлена на антибиотикопрофилактику и профилактику тромбогенных осложнений с купированием послеоперационных болей редуцированным двукратным внутримышечным введением наркотических аналь-

гетиков на фоне эпидуральной анальгезии. Послеоперационный период до девярых суток протекал без осложнений, когда после приступа кашля появились симптомы пневмоторакса. В течение трех суток клинические и рентгенологические симптомы пневмоторакса нарастали в связи с чем хирургами принято решение о выполнении химического плевродеза с использованием доксициклина, полусинтетического тетрациклина – антибиотика широкого спектра с бактериостатическим действием. Как известно, доксициклин обладает низкой резорбтивной способностью и выраженным адгезивным действием [15].

Проведение химического плевродеза осуществлялось в условиях отделения интенсивной терапии, что обосновано непредсказуемым ответом организма пациента на введение агрессивного компонента терапии. В ряде случаев во время проведения данной манипуляции у пациентов возникала болевая реакция с коллаптоидным компонентом в виде потери сознания, респираторным и гемодинамическим дефицитом, вплоть до апноэ и жизнеугрожающего нарушения сердечного ритма. Как правило, для предотвращения болевой реакции на введение раствора доксициклина в плевральную полость больному за 30 минут до манипуляции внутримышечно назначали 2 мл 2 % раствора промедола, а непосредственно перед процедурой внутривенно вводили 1 % раствор морфина – 1 мл. Тем не менее, при такой схеме обезболивания, острая боль различной степени интенсивности при введении доксициклина регистрировалась у каждого больного, что требовало дополнительного внутривенного введения наркотических препаратов для купирования боли, нередко без ожидаемого эффекта. При этом состояние больного утяжелялось развитием мало предсказуемых проявлений токсического действия опиоидов, а именно нарушением сознания, дыхания, тошнотой и рвотой. В качестве альтернативного обезболивания при проведении химического плевродеза доксициклином у пациентов с длительной утечкой воздуха после резекций легкого по поводу рака в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России предложен и запатентован «Способ обезболивания с использованием трансдермальной терапевтической системы» (Патент РФ № 2712918). В клинической практике, основным показанием применения ТТС на основе фентанила является хронический болевой синдром при онкологических заболеваниях. При назначении пациентам ТТС, следует учитывать

концентрацию фентанила в применяемом способе купирования боли. Так, в составе препарата Фендивия® содержание фентанила варьируется в диапазоне от 12,5 мкг/ч до 100 мкг/ч (1,38–11 мг).

На проведение обезболивания и обработку персональных данных было получено информированное согласие больного. За сутки до проведения плевродеза на плечо пациенту апплицировали пластырь на основе фентанила в дозе 75 мкг/час. В течение суток фиксировали субъективное самочувствие больного, объективные респираторные и гемодинамические показатели, которые при использовании ТТС оставались стабильными и соответствовали возрастным физиологическим нормам. За час до проведения химического плевродеза проводилась оценка газового состава крови с учетом следующих показателей: сатурация (SatO₂) 93 %; парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови (pCO₂) 46 мм рт. ст.; парциальное напряжение кислорода артериальной крови (pO₂) 89 мм рт. ст.; pH 7,38; дефицит или избыток оснований (BE) 2,8; бикарбонат (HCO₃⁻) 22,6 ммоль/л. Для определения интенсивности боли использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ); до манипуляции субъективная оценка боли составляла 0 баллов. Через 24 часа после аппликации ТТС выполнен химический плевродез доксициклином в дозировке 500 мг растворенном в 20 мл физиологического раствора. Проведение химического плевродеза осуществлялось введением препарата в плевральный дренаж с соблюдением стандартов асептики и антисептики в положении больного сидя на перевязочном столе. Во время манипуляции кардиомониторирование регистрировало правильный синусовый ритм; респираторная функция без явных признаков дефицита (частота дыхания 18 в мин., при пульсоксиметрии показатели SatO₂ – 94 %, без инсуффляции кислорода); болевая симптоматика отсутствовала, субъективная оценка интенсивности боли по ВАШ – 1 балл. Сонливость, головокружение, тошнота и рвота, характерные для внутримышечного или внутривенного введения наркотических препаратов отсутствовали. Через час после плевродеза больной был активен, при адекватном дыхании и устойчивой гемодинамике, жалоб на боли не предъявлял. Показатели газового состава крови: SatO₂ – 94 %; парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови (pCO₂) – 47 мм рт. ст.; парциальное напряжение кислорода артериальной крови (pO₂) – 99 мм рт. ст.; pH – 7,36; дефицит или избыток оснований (BE) – 3,2; бикар-

бонат (HCO_3^-) – 23,8 ммоль/л. Оценка лабораторных показателей в динамике демонстрирует стабильность газового состава крови пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство альвеолярно-плевральных свищей при наличии дренажа в плевральной полости ликвидируется спонтанно, и лишь в некоторых случаях длительная утечка воздуха требует специального лечения. Несмотря на различие в подходах к ведению плевральных дренажей многие хирурги предпочитают активную аспирацию воздуха из банки Боброва с уровнем воды около 20 см до утра 1 дня послеоперационного периода с переходом на водяной затвор, с помощью которого небольшая утечка воздуха эффективно контролируется. Однако при появлении подкожной эмфиземы или нарастании пневмоторакса, особенно через несколько дней после операции, следует вернуться к активной аспирации.

С появлением портативных систем дренирования плевральной полости стало возможным и широко распространенным амбулаторное лечение длительного сброса воздуха при условии достижения адекватной аппозиции висцеральной и париетальной плевры. Однако такая тактика должна быть тщательно взвешенной с учетом последних данных о необходимости повторной госпитализации 25 % больных, выписанных с дренажными системами после резекции легких, у которых почти в 17 % наблюдений развилась эмпиема плевры, потребовавшая в 12 % случаев декортикации легкого [16].

Очевидна необходимость использования более активных методик лечения длительного сброса воздуха, таких как химический плевродез тетрациклином, тальком, йодом или нитратом серебра, введение кровяного пластыря и эндобронхиальное размещение 1-ходового клапана, которые показали высокую эффективность. Так при химическом плевродезе частота разрешения длительной утечки воздуха превышает 95 %, при установке эндобронхиального клапана достигает 93 %, при использовании заплаток из аутокрови равна 92 % [17].

Химический плевродез распылением талька проводится под общим обезболиванием, внутриплевральное введение тетрациклина или нитрата серебра сопровождается сильными болями способными усилить дыхательную недостаточность и вызвать нарушение сердечного ритма [11]. Ины-

ми словами, проведение химического плевродеза несмотря на малую инвазивность является весьма агрессивной в отношении больного хирургической манипуляцией, требующей адекватных анестезиологических мер предупреждения развития, угрожающего жизни плевропульмонального шока.

При рассмотрении патологических процессов происходящих в организме больных после резекции легкого по поводу рака необходимо учитывать несколько факторов: значительные функциональные изменения газообмена, вследствие дыхательной недостаточности и гипоксии и дисбаланс тканевого и клеточного окисления с нарушением эффективного биохимического обеспечения жизнедеятельности организма [18].

Субъективное мнение больного в оценке выраженности боли (показатели визуально-аналоговой шкалы) и анализ лабораторных показателей газового состава крови при проведении химического плевродеза не имели отрицательной динамики, что может свидетельствовать об адекватном обезболивании и отсутствии стресс-реакции на агрессивную хирургическую манипуляцию. Напротив, при отсутствии адекватного обезбоживания пациент пытается нивелировать болевые ощущения путем снижения частоты дыханий, глубины вдоха, подавления кашля и, как результат, уменьшается альвеолярная вентиляция с явлениями гипоксии и гиперкапнии [12; 17]. Отсутствие изменений в параметрах газового состава крови ярко демонстрирует стабильность функционального состояния респираторной системы, что обусловлено эффективностью лечебного мероприятия.

Демонстрация клинического наблюдения показала ряд преимуществ способа предотвращения развития острой боли при выполнении химического плевродеза для устранения длительного сброса воздуха после резекции легкого с использованием ТТС на основе фентанила. Данный способ обеспечивает многоуровневый и системный подход к устранению боли, способствует снижению токсичности и минимизирует угнетение центральных механизмов регуляции внешнего дыхания, не вызывая респираторные и кардиальные нарушения у больных, перенесших резекции легкого. Постепенное увеличение концентрации фентанила достигает максимальной величины через 24 часа после аппликации ТТС с сохранением обезболивающего эффекта в течение трех суток (Инструкция по медицинскому применению препарата Фендивия®). Отсутствие

необходимости в дополнительном обезболивании во время и после химического плевродеза создает положительный психоэмоциональный настрой, способствуя успешному выздоровлению. Кроме того, преимуществом способа является простота применения и экономическая эффективность – однократная аппликация ТТС обеспечивает достаточное обезболивающее действие.

Тактика адекватного обезбоживания и нивелирования возникшей болевой симптоматики при оказании высокотехнологичной медицинской помощи, должна соответствовать современным требованиям для средств купирования острой боли с минимальным токсическим действием, максимальной безопасностью использования, способствующих нормализации функционального состояния организма больного в раннем послеоперационном периоде. В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» способ предотвращения

острой боли при проведении химического плевродеза в раннем послеоперационном периоде по поводу длительной утечки и/или персистирующего гидроторакса после резекций лёгкого по поводу РЛ с использованием трансдермальной терапевтической системы на основе фентанила внедрен в повседневную клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование трансдермальной терапевтической системы с целью купирования острой боли при проведении химического плевродеза обеспечивает адекватный обезболивающий эффект и позволяет предотвратить развитие кардиореспираторных и токсических осложнений. Данный способ, несомненно, имеет место в терапии болевого синдрома у больных РЛ после радикального хирургического лечения.

Список источников

1. Мерабишвили В. М., Арсеньев А. И., Тарков С. А., Барчук А. А., Щербаков А. М., Демин Е. В., Мерабишвили Э. Н. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(6):15–26. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26>
2. Владимирова Л. Ю., Кит О. И., Шолохова Е. А. Роль гистологического и молекулярного анализа в выборе метода лечения немелкоклеточного рака легкого поздних стадий. Фарматека. 2012;(8 (241)):9–22.
3. Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. 2017;7(3S2):28–42. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-28-42>
4. Mueller MR, Marzluf BA. The anticipation and management of air leaks and residual spaces post lung resection. J Thorac Dis. 2014 Mar;6(3):271–284. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.29>
5. Dugan KC, Laxmanan B, Murgu S, Hogarth DK. Management of Persistent Air Leaks. Chest. 2017 Aug;152(2):417–423. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.020>
6. Gilbert S, McGuire AL, Maghera S, Sundaresan SR, Seely AJ, Maziak DE, et al. Randomized trial of digital versus analog pleural drainage in patients with or without a pulmonary air leak after lung resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Nov;150(5):1243–1249. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.08.051>
7. Seder CW, Basu S, Ramsay T, Rocco G, Blackmon S, Liptay MJ, et al. A Prolonged Air Leak Score for Lung Cancer Resection: An Analysis of The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. Ann Thorac Surg. 2019 Nov;108(5):1478–1483. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.05.069>
8. Brunelli A, Xiume F, Al Refai M, Salati M, Marasco R, Sabbatini A. Air leaks after lobectomy increase the risk of empyema but not of cardiopulmonary complications: a case-matched analysis. Chest. 2006 Oct;130(4):1150–1156. <https://doi.org/10.1378/chest.130.4.1150>
9. Elsayed H, McShane J, Shackcloth M. Air leaks following pulmonary resection for lung cancer: is it a patient or surgeon related problem? Ann R Coll Surg Engl. 2012 Sep;94(6):422–427. <https://doi.org/10.1308/003588412X13171221592258>
10. Yoo A, Ghosh SK, Danker W, Kassiss E, Kalsekar I. Burden of air leak complications in thoracic surgery estimated using a national hospital billing database. Clinicoecon Outcomes Res. 2017;9:373–383. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S133830>
11. Hance JM, Martin JT, Mullett TW. Endobronchial Valves in the Treatment of Persistent Air Leaks. Ann Thorac Surg. 2015 Nov;100(5):1780–1786. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.05.073>
12. Акопов А. Л., Карлсон А., Горбунков С. Д., Агишев А. С., Романихин А. И. Химический плевродез блеомицином

у пациентов с транссудативным плевральным выпотом при печеночной недостаточности. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2017;176(3):52–55.

13. Патент № 2712918 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/4468, А61Р 25/04. Способ предотвращения острой боли при выполнении химического плевродеза после радикальных торакопластических операций онкологического характера: № 2019124738: заявл. 01.08.2019: опубл. 03.02.2020. Тихонова С. Н., Розенко Д. А., Туркин И. Н., Скопинцев А. М., Попова Н. Н., Якушин А. В. и др.; заявитель ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

14. Жестков К. Г., Ядута Р. Т. Роль и место талька в лечении злокачественного плеврита. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2016;(1):40–44. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161240-44>

15. Noppen M. Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause. Eur Respir Rev. 2010 Sep;19(117):217–219. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005310>

16. Reinersman JM, Allen MS, Blackmon SH, Cassivi SD, Nichols FC, Wigle DA, et al. Analysis of Patients Discharged From the Hospital With a Chest Tube in Place. Ann Thorac Surg. 2018 Apr;105(4):1038–1043. <https://doi.org/10.1016/j.athorac-sur.2017.10.042>

17. Dugan KC, Laxmanan B, Murgu S, Hogarth DK. Management of Persistent Air Leaks. Chest. 2017 Aug;152(2):417–423. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.020>

18. Осипова Н. А. Послеоперационное обезболивание в России: клинические и организационные аспекты. Общая реаниматология. 2013;9(4):5. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-5>

19. Сидоров А. В. Трансдермальные формы фентанила: фармакологические аспекты терапии онкологических пациентов. Часть 1. От создания трансдермальных систем фентанила до метаанализов клинических исследований. Российский онкологический журнал. 2017;22(3):122–130. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-122-130>

Информация об авторах:

Розенко Дмитрий Александрович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и 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

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, ResearcherID: L-6049-2017, Scopus Author ID: 8210961900

Тихонова Светлана Николаевна [✉] – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6919-3523>, SPIN: 5141-1656, AuthorID: 1077917

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

Попова Наталья Николаевна – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, ассистент кафедры онкологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

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

Вклад авторов:

Розенко Д. А. – разработка дизайна исследования;
Ушакова Н. Д. – анализ полученных данных, консультация;
Тихонова С. Н. – обработка и анализ результатов;
Лазутин Ю. Н. – консультация, написание текста рукописи;
Попова Н. Н. – обзор публикаций по теме статьи;
Скопинцев А. М. – обработка и анализ результатов.

ПУТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА У МЫШЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ РАКА ЖЕЛУДКА ЧЕЛОВЕКА

А. А. Киблицкая[✉], Т. С. Карасев, А. С. Гончарова, А. Ю. Максимов

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

✉ kibaleand@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Рак желудка (РЖ) – группа злокачественных опухолей, происходящих из клеток слизистой оболочки желудка. Самый высокий уровень заболеваемости РЖ регистрируется в Японии, Китае и России, низкий – в США и Новой Зеландии. Обширные молекулярно-генетические исследования рака желудка выявили его гетерогенность, что связано с геномной нестабильностью опухоли и сложностью её фенотипа за счет одновременных изменений в нескольких онкогенах и супрессорах. Это явилось основанием для создания классификации по молекулярным подтипам. Создание реалистичной доклинической модели имеет важное значение для трансляционных исследований рака желудка. Раковые клеточные линии и полученные из них ксенотрансплантаты – одни из самых распространенных доклинических моделей. Но, несмотря на легкость генерации, они имеют и ограничения, поскольку эти модели не могут в достаточной степени воспроизводить уникальные особенности каждого больного раком. Ксенотрансплантаты, полученные от пациентов (Patient-derived xenograft; PDX), в настоящее время являются лучшей моделью для проверки мишеней и предикторов ответа на терапию. PDX-модели создаются путем трансплантации хирургически резецированных опухолей человека иммунодефицитным мышам. Эти модели поддерживают морфологическое сходство и повторяют молекулярные характеристики исходных опухолей, таким образом, являясь незаменимым инструментом для оценки противоопухолевого лекарственного ответа. Статистические данные, полученные в ходе доклинических исследований с использованием PDX-моделей, помогают значительно сэкономить время и ресурсы, необходимые для клинических испытаний. Также с целью изучения специфических генетических путей онкогенеза и разработки экспериментальной терапии рака желудка в научных лабораториях широко применяют трансгенные и нокаутные мышинные модели. В данном обзоре обсуждаются молекулярные классификации РЖ и экспериментальные модели мышей, которые воспроизводят рак *in situ* и являются универсальной платформой для доклинических исследований в экспериментальной онкологии.

Ключевые слова:

рак желудка, молекулярные подтипы, PDX-модель, ортотопический ксенотрансплантат, геном-модифицированные модели, таргетная терапия

Для корреспонденции:

Киблицкая Александра Андреевна – научный сотрудник 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: kibaleand@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-5535>

SPIN: 2437-4102, AuthorID: 610872

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Киблицкая А. А., Карасев Т. С., Гончарова А. С., Максимов А. Ю. Пути моделирования опухолевого роста у мышей в экспериментальных исследованиях рака желудка человека. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(4): 26-37.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-4>.

Статья поступила в редакцию 25.06.2021; одобрена после рецензирования 21.09.2021; принята к публикации 09.12.2021.

© Киблицкая А. А., Карасев Т. С., Гончарова А. С., Максимов А. Ю., 2021

METHODS FOR MODELING TUMOR GROWTH IN MICE IN EXPERIMENTAL STUDIES OF HUMAN GASTRIC CANCER

A. A. Kiblitskaya✉, T. S. Karasev, A. S. Goncharova, A. Yu. Maksimov

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ kibaleand@gmail.com

ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is a group of malignant tumors originating from the gastric mucosa cells. The highest incidence of GC is recorded in Japan, China and Russia, and the lowest one in the USA and New Zealand. Extensive molecular genetic research of GC has revealed its heterogeneity associated with the genomic instability of the tumor and the complexity of its phenotype due to simultaneous changes in several oncogenes and suppressors. This was the basis for the creation of the GC classification by molecular subtypes. The creation of a realistic preclinical model is essential for translational GC studies. Cancer cell lines and xenografts derived from them are among the most common preclinical models. They are easy to generate, but they also have limitations, since these models cannot sufficiently reproduce the unique characteristics of each cancer patient. Patient-derived xenografts (PDX) are currently the best model for testing targets and predictors of response to therapy. PDX models are created by transplanting surgically resected human tumors into immunodeficient mice. These models maintain morphological similarity and replicate the molecular characteristics of parental tumors providing an indispensable tool for assessing anticancer drug response. Statistical data from preclinical studies with PDX models can significantly save the time and resources required for clinical trials. Transgenic and knockout mouse models are also widely used in scientific laboratories in order to study specific genetic pathways of oncogenesis and develop experimental therapy for GC. This review discusses the molecular classifications of GC and experimental murine models that reproduce cancer in situ and are a universal platform for preclinical research in experimental oncology.

Keywords:

gastric cancer, molecular subtypes, PDX model, orthotopic xenograft, genetically modified models, targeted therapy

For correspondence:

Alexandra A. Kiblitskaya – research fellow National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: kibaleand@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-5535>

SPIN: 2437-4102, AuthorID: 610872

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kiblitskaya A. A., Karasev T. S., Goncharova A. S., Maksimov A. Yu. Methods for modeling tumor growth in mice in experimental studies of human gastric cancer. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(4): 26-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-4>.

The article was submitted 25.06.2021; approved after reviewing 21.09.2021; accepted for publication 09.12.2021.

Рак желудка (РЖ) является третьей по распространенности причиной смерти от рака во всем мире. К сожалению, примерно в 90 % случаев заболевания РЖ диагностируется на поздних стадиях, что приводит к неудовлетворительным результатам лечения. На развитие РЖ наряду с наследственными факторами влияют факторы окружающей среды и наличие *H. pylori* [1]. Нитрозосоединения, курение, неправильное питание значительно увеличивают риск возникновения РЖ. К патологическим процессам, приводящим к РЖ относят: атрофический гастрит, кишечную метаплазию и дисплазию. Резекция при язвенной болезни желудка увеличивает риск развития аденокарциномы в 2 раза [2]. На сегодняшний день существует потребность в улучшении нашего понимания патогенеза РЖ и создании более эффективных и менее токсичных терапевтических препаратов, что можно осуществить только с помощью использования в эксперименте адекватных доклинических моделей. Поиск литературных источников осуществлялся с помощью баз данных Web of Science, Scopus, Pubmed и КиберЛенинка по ключевым словам: gastric cancer, mouse models, PDX, target therapy, transgenic and gene knockout mice, рак желудка, мышинные модели, таргетная терапия, трансгенные и нокаутные мыши.

Морфологическая классификация РЖ

По Международной гистологической классификации (ВОЗ 2010) РЖ можно подразделить на следующие гистологические типы: аденокарциномы (папиллярные, тубулярные высоко/ умеренно дифференцированные, низкодифференцированные, муцинозные, перстневидноклеточные), железистоплоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак, карциносаркомы; хориокарциномы; недифференцированный рак [3].

Международная TNM классификация рака желудка была пересмотрена в 2017 г. (8-е издание) Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC). Данная классификация применима только для подтвержденного диагноза карциномы желудка. Согласно системе TNM карцинома классифицируется по следующим критериям: T – первичная опухоль (оценивается степень инвазии опухоли в стенку желудка и в соседние структуры); N – региональные лимфатические узлы (оценивается

количество региональных лимфатических узлов, пораженных метастазами); M – отдаленные метастазы (оцениваются отдаленные метастазы и опухолевые клетки в асцитической жидкости). Существует классификация рака желудка по Лорен (1965 г.), согласно которой опухоли могут быть представлены кишечным, диффузным и смешанным типами [4]. Также рак желудка разделяют на виды по степени дифференцировки и локализации опухоли. Проксимальная (кардиальная) и дистальная разновидности РЖ заметно различаются по эпидемиологии, этиологии и патогенезу, при этом кардиальная форма рака желудка сходна по многим признакам с опухолями пищевода [5].

Молекулярно-генетические классификации РЖ

Прогноз при диагностике рака желудка зависит от следующих показателей: степени инвазии, наличия метастазов в лимфатических узлах, гистологического типа опухоли и стадии процесса. Но даже для опухолей-«двойников», имеющих аналогичный размер, стадию и гистотип, прогноз может очень сильно различаться. Это может быть обусловлено тем, что стандартные морфо-гистологические критерии не могут полностью предсказать течение заболевания. Проект «Атлас генома рака» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) выполнил полномасштабное исследование 295 образцов опухолевой ткани больных раком желудка, используя методы секвенирования и биоинформатики. В результате было описано четыре молекулярных подтипа рака желудка: микросателлитная нестабильность (MSI), вирус Эпштейна-Барра (EBV), хромосомная нестабильность (CIN) и опухоли с геномной стабильностью (GS) [6]. Азиатская группа исследования рака (ACRG) установила еще одну классификацию на основе транскриптомного опухолевого профиля. Был проанализирован уровень экспрессии мРНК 300 опухолей пациентов, на основе чего были выделены 4 подтипа: микросателлитная нестабильность (MSI), микросателлитная стабильность с признаками перехода от эпителия к мезенхиме (MSS/EMT), микросателлитная стабильность с активностью опухолевого супрессора p53 (MSS/TP53) и микросателлитная стабильность с потерей активности супрессора p53 (MSS/TP53-). Исследовательской группой Singapore–Duke была проанализирована экспрессия генов в 248 опухолях желудка и определены 3 подтипа (пролифера-

тивный, метаболический и мезенхимальный) [7].

Перечисленные молекулярные классификации рака желудка описывают основные пути патогенеза данного заболевания и облегчают поиск биомаркеров и мишеней для таргетной терапии в каждой опухоли. В таблице 1 приведены основные характеристики всех молекулярных подтипов рака желудка по четырем классификациям. Каждый подтип характеризуется специфическими генными мутациями и изменениями в сигнальных путях, а также прогнозом и реакцией на химиотерапию.

Одной из первостепенных задач является исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза рака желудка, с целью разработки новых методов лечения, которые могут улучшить выживаемость пациентов. Ряд химически и генетически модифицированных мышиных моделей рака желудка позволили получить значительное представление о вкладе генетических и экологических факторов в начало и прогрессирование заболевания.

Индукцированные мышиные модели рака желудка

N-нитрозосоединения (N-нитро-N-нитрозогуанидин (MNNG) и N-нитрозо, N-метил-N-нитрозо-мочевины (MNU)) – химические канцерогены, добавление которых в питьевую воду индуцирует у грызунов аденокарциному желудка. Применение MNNG приводит к аденоматозным опухолям только в железистом эпителии желудка. При этом MNNG и MNU вызывают аденокарциномы в слизистой оболочке антрального отдела и редко в нормальной слизистой дна желудка [8; 9]. Бутилированный гидроксианизол (BHA), антиоксидант, использующийся в пищевых консервантах, при введении в рацион грызунам в течение 2-х лет вызывал увеличение гиперплазии и папиллом в кардиальном отделе желудка [10]. Также в качестве канцерогена применялся этилендибромид (EDB) – почвенный, зерновой фумигант, который при введении крысам и мышам способствовал онкогенезу в кардиальном отделе желудка [11].

После того, как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила *H. pylori* одним из канцерогенов I класса, стала актуальной разработка правильной модели животного *in vivo* с целью изучения механизмов патогенеза данного возбудителя *H. felis*, близкий родственник *H. pylori*, выделенный из желудка кошки, колонизирует слизистую

оболочку желудка мыши и образует лимфомы желудка с несколько сходными паттернами заболевания человека. Хотя эти модели предоставляли исходные, очень важные экспериментальные данные, они полностью не имитировали процесс заражения человека *H. pylori*. В литературе сообщалось о нескольких адаптированных к мышам штаммах *H. pylori* с различными генотипическими комбинациями (SS1 и AM1) [12]. Большая часть исследований в настоящее время сосредоточена на профилактическом эффекте эрадикации *H. pylori*. Было показано, что эрадикация хеликобактера у мышей может быть полезна для профилактики рака желудка, даже если она проводится относительно поздно в естественной истории заболевания [13].

В 6–16 % случаев рак желудка во всем мире ассоциирован с вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ) и характеризуется уникальными морфо-фенотипическими особенностями. В целях исследования механизмов ВЭБ-индуцированного рака желудка (ВЭБ-ГК), исследователи разработали модели приживления ВЭБ с использованием инфицированных эпителиальных клеточных линий. Полученные ксенографты показывали умеренно дифференцированные карциномы без образования желез и областей некроза [14].

Генно-модифицированные мышиные модели РЖ

Появление генно-модифицированных моделей мышей обязано технологиям переноса генов и позволяет исследовать значение различных специфических генетических путей в онкогенезе: аномальную экспрессию факторов роста и цитокинов, мутации в локусах онкогенов и генов-супрессоров опухоли. Трансгенная мышь – это животное, в геноме которого присутствует искусственно введенный чужеродный ген (трансген), оно используется чаще всего для изучения последствий чрезмерной экспрессии генов. У нокаутной мыши из организма удаляют или делают неработоспособными определенные гены. Трансгенные и нокаутные мыши, инфицированные *Helicobacter* и получающие лечение канцерогенами, развивают предраковые и раковые поражения и используются в изучении функции генов и разработке экспериментальной терапии [15].

Трансгенная мышь INS-GAS содержит два экзона гена гастрина человека, которые кодируют предшественник прогастрина под контролем про-

мотора инсулина. Данная модель была использована для изучения влияния гастринна на развитие рака желудка. У мышей INS-GAS наблюдалось увеличение максимальной секреции желудочной кислоты и увеличение количества париетальных клеток. В возрасте 20 мес. у мышей INS-GAS на-

блюдались метаплазия, дисплазия и рак желудка [16]. Заражение мышей INS-GAS *H. felis* или *H. pylori* приводило к ускоренному канцерогенезу (через 7 мес. после заражения) [17].

У гастрин-нокаутных мышей (Gastrin knockout mice, GAS^{-/-}) отсутствует секреция кислоты желу-

Таблица 1. Классификации молекулярных подтипов рака желудка человека

Молекулярная классификация TCGA (The Cancer Genome Atlas) рака желудка				
Молек. п/тип	Молекулярные характеристики	Локализация	Пол/ возраст/ прогноз/ терапия	Тип по классификации Лорен
MSI	- Гиперметилирование промотора MLH1 - Высокая частота мутаций в генах PIK3CA, KRAS/NRAS, JAK2, ERBB3, ERBB2 и EGFR - Изменения в двух основных генах комплекса гистосовместимости 1 класса (B2M и HLA-B)		Женщины/ пожилой возраст/ лучший прогноз/меньшая частота метастазирования лимф. узлов	Кишечный подтип
EBV	- Гиперметилирование ДНК (гиперметилирование промотора CDKN2A) - Мутации в генах PIK3CA, ARID1A и гене корепрессора В-клеточной лимфомы 6 - Амплификация PD-L1/2 и JAK2 - Активация сигнальных путей иммунных клеток	Дно и тело желудка	Мужчины/ худший прогноз	
CIN	- Активация рецепторной тирозинкиназы сигнальных путей (RTK)/RAS - Амплификация MET, EGFR, HER2 и FGFR2 - Высокая частота мутаций TP53 - Изменения в генах-супрессорах опухолей SMAD 4 и APC	Область желудочно-пищеводного перехода и кардия желудка	Наибольшая польза от адъювантной химиотерапии	Кишечный тип
GS	- Мутации в генах CDH1 и RHO-family GTPase (RAS) - Активация ангиогенеза и клеточной адгезии (E-cadherin) - Слияние генов CLDN18/ARHGAP		Молодой возраст/ лучший прогноз/ наименьшая польза от адъювантной химиотерапии	Диффузный тип
Молекулярная классификация ACRG (Asian Cancer Research Group) рака желудка				
Молек. п/тип	Молекулярные характеристики	Локализация	Прогноз/ частота рецидивов/ диагностика	Тип по классификации Лорен
MSI	Мутации в генах путей KRAS, ALK, ARID1A и PI3K	Антральный отдел желудка	Лучший прогноз/самая низкая частота рецидивов/ диагностируется на ранних стадиях (I-II)	Кишечный тип
MSS/ EMT	- Потеря экспрессии CDH1 - Снижение количества мутаций по сравнению с другими подтипами		Наихудший прогноз/ самая высокая частота рецидивов/ диагностируется на поздних стадиях	Диффузный тип
MSS/ TP53	- Ассоциирован с EBV инфекцией - Мутации в генах APC, ARID1A, KRAS, PIK3CA и SMAD4			
MSS/ TP53-	- Высокая частота мутаций TP53 - Амплификация HER2, EGFR, циклина E1 (CCNE1), CCND1, MDM2, Robo2, GATA6 и MYC			

дочного сока и вследствие этого изменена архитектура желудка и снижено количество париетальных клеток. В возрасте 12 мес. у этих мышей развиваются спонтанные опухоли антрального отдела желудка, ассоциированные с избыточным ростом бактерий и воспалением [18].

Чтобы исследовать путь Wnt в канцерогенезе желудка были созданы трансгенные мыши K19-Wnt1, которые экспрессируют Wnt1 в слизистой оболочке желудка. Мыши K19-Wnt1 были скрещены с трансгенными мышами K19-C2mE, чтобы изучить влияние Wnt и PGE2 на канцерогенез желудка [19].

Ингибитор циклин-зависимой киназы (CDK) p27KIP1 играет важную роль в регуляции клеточного цикла и связан со многими злокачественными новообразованиями. У нокаутных мышей p27KIP1 развивается легкая гиперплазия желудка, случайные очаги умеренной метаплазии и атипии или дисплазии низкой степени. После инфицирования *H. pylori*, у этих мышей наблюдается кишечная метаплазия, высокосортная интраэпителиальная неоплазия желудка, полипоидные аденомы и

иногда карцинома *in situ* или внутримукозальная карцинома. Таким образом, мышь с дефицитом p27KIP1 является полезной моделью для изучения патогенеза *H. pylori* в канцерогенезе желудка и для тестирования стратегий эрадикации и химиопрофилактики [20].

IL-1 β -трансгенные мыши имеют в своем геноме чужеродный человеческий ген интерлейкина-1 β , усиление продукции которого приводит к риску развития гипохлоргидрии, индуцированной *H. pylori*, и рака желудка. В условиях инфекции *H. felis* у этих мышей наблюдается ускоренное развитие воспаления желудка и карциномы по сравнению с контрольными мышами. Также наблюдается снижение рекрутирования макрофагов и нейтрофилов при инфекции *H. pylori* и снижение активации NF- κ B [21].

Трансгенные мыши COX-2, полученные на генетическом фоне C57BL/6, экспрессирующие полную размерную человеческую кДНК COX-2, показали повышенную частоту MNU-индуцированного рака желудка [22].

Таблица 1. Классификации молекулярных подтипов рака желудка человека (продолжение)

Молекулярная классификация рака желудка Singapore-Duke			
Молек. п/ тип	Молекулярные характеристики	Чувствительность к терапии	Тип по классификации Лорен
Пролиферативный	- Повышенная экспрессия генов клеточного цикла - Частые мутации гена TP53 - Гипометилирование ДНК - Активация генов E2F, MYC и RAS		Кишечный тип
Метаболический	- Повышенная регуляция генов метаболизма и пищеварения - Гиперактивация спазмолитико-полипептид-экспрессирующего пути метаплазии	Чувствителен к 5-фторурацилу	
Мезенхимальный	- Повышенная экспрессия генов, связанных с клеточной адгезией, с взаимодействием внеклеточного матрикса с рецептором, фокальной адгезией и активацией путей EMT и раковых стволовых клеток - Изменения в p53, TGFβ, VEGF, NF-κB, mTOR и Shh сигнальных путей	Чувствителен к ингибиторам PI3K/AKT/mTOR	Диффузный тип
Классификация внутренних подтипов рака желудка (Tan, et al.)			
Молек. п/ тип	Молекулярная характеристика	Прогноз/чувствительность к терапии	Тип по классификации Лорен
G-INT	Высокая экспрессия генов углеводного и белкового обмена (FUT2) и клеточной адгезии (LGALS4, CDH17)	Благополучный прогноз/Чувствителен к 5-ФУ и оксалиплатину	Кишечный тип
G-DIF	Высокая экспрессия генов клеточной пролиферации (AURKB) и метаболизма жирных кислот (ELOVL5)	Плохой прогноз/Чувствителен к цисплатину	Диффузный тип

Мутации гена K-ras обнаруживаются при раке желудка диффузного (6 %) и кишечного (18 %) типа. K-ras-трансгенные мыши с системной активацией K-ras характеризуются изменениями в клеточном гомеостазе желудка, истощением париетальных клеток, повышением уровня фактора воспалительного ответа (COX-2), маркера стволовых клеток (Dcamk1, CD44), активированного пути MAPK, а также гиперпролиферацией плоского эпителия в кардии желудка и метаплазией в железистом желудке, напоминающей пренеопластические изменения, которые происходят во время канцерогенеза желудка у человека. Это предполагает, что мутантная сигнализация K-ras модулирует важные молекулярные события в иницированном канцерогенезе желудка [23].

Tff1-нокаутные мыши (Tff1^{-/-}) – мыши, у которых нокаутирован ген-супрессор опухоли фактор 1 трилистника. Экспрессия TFF1 часто теряется при карциномах желудка и приводит к активации сигнального пути β -катенина и AKT-GSK3 β . У гомозиготных мутантных мышей Tff1 (Tff1^{-/-}) развивается антропилорическая аденома и даже мультифокальные карциномы, что согласуется с повышенными показателями воспаления. Мыши Tff1^{+/-} применяются для исследований гетерозиготности генов и регуляции транскриптов [24].

Ксеногенные модели РЖ

Доклиническая фаза исследования рака желудка должна включать модели *in vivo*, которые достаточно точно имитируют клиническую ситуацию в организме человека. Для продвижения концепции прецизионной медицины были разработаны ксеногенные модели рака желудка, способные воспроизводить гистологические и геномные особенности опухоли пациента и предсказывать реакцию на исследуемые противоопухолевые препараты. В создании экспериментальных моделей рака желудка применяются специальные безтимусные мыши линии Balb/c nude с мутацией в гене Foxn1 [25]. Дефицит Т-лимфоцитов значительно ослабляет иммунитет мышей, что способствует приживлению, росту и метастазированию опухолевых клеток в ксенотрансплантатах после имплантации [26]. Однако интактный врожденный иммунитет и высокая активность NK-клеток могут ограничивать скорость приживления большинства первичных солидных опухолей. Также в экспериментальной онкологии используют мышей с

тяжелыми комбинированными иммунодефицитами по Т- и В-лимфоцитам (SCID-мышей), мышей с выраженным иммунодефицитом и диабетом (NOD-SCID-мышей) и мышей с отсутствием зрелых Т-, В- и NK-клеток, дисфункцией макрофагов и дендритных клеток и сниженной активностью системы комплемента (мыши линии NOG) [27].

Ксенографты, полученные из раковых клеточных линий (Cell-line-derived xenografts; CDX), являются часто используемыми модельными системами в области изучения генетики рака желудка. Однако такие модели имеют ряд ограничений: невозможность воспроизведения внутриопухолевой гетерогенности и микроокружения, слабая предиктивная способность в отношении оценки эффективности медикаментозного лечения, высокоагрессивность клеточных линий и их восприимчивость к генетическим изменениям вследствие длительного культивирования *in vitro* [28].

Ксенографты, полученные от пациента (patient-derived xenografts – PDX), на данный момент являются лучшей доклинической моделью РЖ для проверки мишеней и предикторов ответа на терапию. Современные процедуры создания PDX-моделей включают как гетеротопические (подкожные), так и ортотопические методы трансплантации. Гетеротопические ксенографты получают путем имплантации опухолевой ткани или клеток человека в область мыши, не связанную с исходным участком опухоли, как правило, подкожно в боковую или дорсальную область или субренально. Полученные модели морфологически и биохимически схожи с первичными опухолями доноров, но при этом имеют ряд ограничений, таких как аномальное микроокружение и псевдокапсула. В крупномасштабном исследовании Takeshi Kuwata, et al. из 232 первичных опухолей пациентов с диагностированной аденокарциномой желудка были созданы 35 PDX-моделей и 32 CDX-модели. Большинство опухолей PDX показали гистологически согласованную морфологию с первичными опухолями, а более половины CDX имели гистологически подтвержденное несоответствие с первичными опухолями. Более высокий показатель приживления имели PDX, у доноров которых наблюдались поражения с метастазами в лимфатические узлы. Более чем в половине случаев в месте приживления ткани донора наблюдались лимфопрлиферативные поражения, полученные из В-лимфоцитов [29]. Также в данном исследова-

нии было показано, что ни одна из подкожных PDX и CDX-моделей не развила метастатических поражений у мышей. В работе Hernandez MC, et al. была показана возможность создания подкожных моделей PDX из биопсийных образцов пациентов с нерезектабельным или метастатическим заболеванием в клинических условиях [30].

Для изучения механизмов метастазирования опухолей применяются ортотопические мышинные модели, которые создаются путем трансплантации фрагментов материала пациента в органы происхождения опухоли иммунодефицитным мышам. Техника создания ортотопического ксенотрансплантата была усовершенствована от метода «сшивания» до метода «прилипания». Illert B, et al. в 2003 г. описали методику создания ортотопического ксенографта РЖ, в которой серозная оболочка передней стенки желудка мыши удалялась скальпелем и 2–3 фрагмента опухоли донора пришивались нерассасывающимися швами. Наблюдался первичный рост опухоли у 90 % мышей и метастазы распространялись в печень (70 %), легкие (10 %) и лимфатические узлы (10 %) [31]. Jones-Bolin S со своей исследовательской группой разработал методику создания ортотопических ксенографтов путем сшивания двух фрагментов опухоли донора размером 2 × 2 мм³ с дорсальной стороной желудка мыши в средней части, используя 2–3 узла. Опухоль росла более чем у 90 % животных, а метастазы развивались в печень (40 %), лимфатические узлы (40 %) и поверхность брюшины (60 %) [32]. В 2009 г. группой ученых из Германии был предложен метод создания PDX-модели путем фиксации фрагмента опухоли донора в тканевом кармане желудка одной каплей тканевого клея. Карман был выполнен либо в подслизистой оболочке дистального отдела желудка, либо в кардии. Ортотопический рост опухоли наблюдался в 100 % случаев, метастазы распространялись в легкие, поджелудочную железу, печень, кишечник и почки [33]. В описанных выше исследованиях животных забивали, если опухоль увеличивалась в диаметре до 10 мм или ухудшалось общее состояние. Li, et al. опубликовали метод генерации PDX-модели путем «вклеивания» фрагмента опухоли в тканевую мешочек, выполненный в середине большой кривизны желудка мыши-реципиента. Наблюдалось 100 % приживление опухоли, метастазы после некропсии были обнаружены в лимфатических узлах (79 %), печени (91,5 %), поч-

ках (62,5 %) [34]. В исследовании Busuttil, et al. взяты три линии клеток рака желудка (MKN45, AGS, MKN28), 50 микролитров суспензии раковых клеток и Матригеля инокулировали в подсерозный слой антрального отдела желудка. Успешность приживления наблюдалась в 76 % случаев, метастазы были обнаружены в грудной и брюшной областях. В результате анализа вышеупомянутых работ можно сделать вывод, что скорость приживления опухоли донора и распространение метастазов не зависят от места имплантации образца в желудок.

Использование PDX-моделей рака желудка в разработке молекулярной таргетной терапии

Отсутствие стандартных стратегий химиотерапии и низкий уровень общей выживаемости создают потребность в создании метода лечения с более специфичной противораковой эффективностью и низкой неселективной токсичностью и резистентностью. В результате молекулярно-генетических исследований рака желудка особое внимание было сосредоточено на понимании механизмов, лежащих в основе таргетной терапии прогрессирующего рака. Таргетные ингибиторы эффективно регулируют работу сигнальных путей, задействованных в процессах роста опухоли, что обеспечивает лучшую специфичность и селективность противораковой терапии. PDX-модели являются важным инструментом для скрининга пациентов, которые могут получить пользу от таргетной терапии.

В качестве мишени при таргетной терапии рака желудка в первую очередь стоит рассматривать рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Это трансмембранный гликопротеин, обладающий тирозинкиназной активностью. Также семейство рецепторов эпидермального фактора роста представлено другими его видами: HER2, HER3 и HER4. Эти рецепторы участвуют в активации сигнальных путей, способствующих пролиферации, дифференцировке, инвазии клеток и подавлению апоптоза. Поэтому ожидается, что препараты, нацеленные на EGFR и HER2, улучшат терапевтическую эффективность лечения рака желудка. Примером может служить препарат Цетуксимаб (Cetuximab), который представляет собой моноклональное антитело и специфически связывается с внеклеточным доменом EGFR. В китайском исследовании Wang X, et al.

было обнаружено, что число копий гена EGFR является прогностическим биомаркером эффективности цетуксимаба в модели PDX рака желудка [35]. Моноклональное антитело, ингибирующее формирование лигандзависимых гетеродимеров рецептора HER2 с другими представителями семейства – пертузумаб в сочетании с трастузумабом, капецитабином и цисплатином, – демонстрируют выраженную антипролиферативную и противоопухолевую активность на ксенографтных моделях рака желудка в гиперэкспрессией HER2. Трастузумаб, в свою очередь, является гуманизированным моноклональным антителом, связывающимся с рецептором HER2 для устранения или снижения активности рецептора [36]. Доклинические исследования показали, что пертузумаб в сочетании с трастузумабом усиливает противоопухолевый эффект в модели HER2-позитивного ксенотрансплантата рака желудка [37].

В исследованиях было обнаружено, что нарушение регуляции сигнального пути MET происходит при раке желудка, что коррелирует с плохими клиническими исходами и лекарственной устойчивостью. При этом препарат волиитиниб (ингибитор EGFR) демонстрирует сильную противоопухолевую активность в моделях PDX с избыточной экспрессией MET и pMET путем ингибирования пути PI3K/mTOR. Кроме того, на пяти моделях PDX с различным уровнем экспрессии или амплификации EGFR была оценена эффективность двух моноклональных антител EGFR (BK011 и цетуксимаба). И BK011, и цетуксимаб индуцировали полную регрессию модели PDX с амплификацией EGFR [38].

Недавние исследования показали, что монотерапия афатинибом – селективным необратимым ингибитором протеинкиназы рецепторов семейства ErbB – приводила к регрессии HER2-амплифицированного РЖ за счет пролонгирования ингибирования HER3 и EGFR, что превосходило монотерапию трастузумабом. В работе Zuhua Chen et al. было показано, что модели PDX РЖ с амплификацией EGFR, сверхэкспрессией EGFR или амплификацией HER2 поддаются лечению афатинибом. Афатиниб является ингибитором рап-HER; поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, эффективен ли афатиниб у пациентов с изменениями в семействе EGRF [39].

Лапатиниб является двойным ингибитором тирозинкиназных рецепторов 1 и 2 типа (ErbB1 и ErbB2). Модели PDX с высокой плотностью микрососудов более чувствительны к афатинибу по сравнению с другими моделями с низкой экспрессией CD31 [40].

Нарушение регуляции клеточного цикла при РЖ встречается довольно часто, при этом наблюдается амплификация генов CCNE1, CCND1 и CDK4/6. В этом случае могут применяться ингибиторы циклинзависимых киназ. Было показано, что ингибитор CDK1/2/9 AZD5438 оказывал значительное ингибирование опухоли в двух моделях PDX с высоким числом копий CCNE1 [41].

Таким образом, PDX являются универсальными моделями для оценки потенциальных таргетных молекул и служат инструментом скрининга пациентов для таргетной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере развития прецизионной медицины молекулярно-ориентированные терапевтические стратегии должны быть индивидуализированы для больных раком. При создании доклинических моделей важно проводить оценку дифференцировки и классификации ксенотрансплантатов по Лорен, так как изменения этих характеристик могут приводить к сдвигу генетических и гистопатологических параметров ксенотрансплантатов по отношению к первичной опухоли. Причиной таких изменений является высокая гетерогенность рака желудка. Мышиные модели являются важной экспериментальной платформой (инструментом) для изучения молекулярных механизмов возникновения и развития рака желудка, а также для скрининга и тестирования эффективности новых таргетных препаратов, которые воздействуют целенаправленно на опухолевые клетки, практически не оказывая повреждающего действия на нормальные ткани. Дальнейшее изучение молекулярных особенностей патогенеза РЖ и использование ксеногенных, «аватарных», моделей мышей для предсказания реакции на исследуемые препараты в опухолях пациентов должно внести существенный вклад в развитие трансляционной медицины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Hays T. Review on Gastric Cancer. *NACS*. 2019 Aug 2;3(1):1–2. <https://doi.org/10.31031/NACS.2019.03.000555>
3. Захаренко А. А., Вовин К. Н., Беляев М. А., Трушин А. А., Рыбальченко В. А., Купенская Т. В. Рак желудка: диагностика и лечение: метод. пособие. СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2018. 36 с.
4. Кит О. И. Нейроэндокринные, клинические и морфологические аспекты рака желудка. Ростов-на-Дону, Новочеркасск: Лик, 2014. 224 с.
5. Sano T, Coit DG, Kim HH, Roviello F, Kassab P, Wittekind C, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer*. 2017 Mar;20(2):217–225. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0601-9>
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
7. De Re V. Molecular Features Distinguish Gastric Cancer Subtypes. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 11;19(10):E3121. <https://doi.org/10.3390/ijms19103121>
8. Abe M, Yamashita S, Kuramoto T, Hirayama Y, Tsukamoto T, Ohta T, et al. Global expression analysis of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced rat stomach carcinomas using oligonucleotide microarrays. *Carcinogenesis*. 2003 May;24(5):861–867. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg030>
9. Tatematsu M, Ogawa K, Hoshiya T, Shichino Y, Kato T, Imaida K, et al. Induction of adenocarcinomas in the glandular stomach of BALB/c mice treated with N-methyl-N-nitrosourea. *Jpn J Cancer Res*. 1992 Sep;83(9):915–918. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1992.tb01999.x>
10. Ito N, Fukushima S, Tsuda H. Carcinogenicity and modification of the carcinogenic response by BHA, BHT, and other antioxidants. *Crit Rev Toxicol*. 1985;15(2):109–150. <https://doi.org/10.3109/10408448509029322>
11. Moch RW. Forestomach lesions induced by butylated hydroxyanisole and ethylene dibromide: a scientific and regulatory perspective. *Toxicol Pathol*. 1988;16(2):172–183. <https://doi.org/10.1177/019262338801600210>
12. Dey TK, Karmakar BC, Sarkar A, Paul S, Mukhopadhyay AK. A Mouse Model of Helicobacter pylori Infection. *Methods Mol Biol*. 2021;2283:131–151. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1302-3_14
13. Zhang S, Lee DS, Morrissey R, Aponte-Pierres JR, Rogers AB, Moss SF. Early or late antibiotic intervention prevents Helicobacter pylori-induced gastric cancer in a mouse model. *Cancer Lett*. 2014 Dec 1;355(1):106–112. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.09.010>
14. Oh ST, Cha J-H, Shin D-J, Yoon SK, Lee SK. Establishment and characterization of an in vivo model for Epstein-Barr virus positive gastric carcinoma. *J Med Virol*. 2007 Sep;79(9):1343–1348. <https://doi.org/10.1002/jmv.20876>
15. Yang Z-R, Chen Z-G, Du X-M, Li Y. Apatinib Mesylate Inhibits the Proliferation and Metastasis of Epithelioid Malignant Peritoneal Mesothelioma In Vitro and In Vivo. *Front Oncol*. 2020;10:585079. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.585079>
16. Wang TC, Koh TJ, Varro A, Cahill RJ, Dangler CA, Fox JG, et al. Processing and proliferative effects of human progastrin in transgenic mice. *J Clin Invest*. 1996 Oct 15;98(8):1918–1929. <https://doi.org/10.1172/JCI118993>
17. Fox JG, Rogers AB, Ihrig M, Taylor NS, Whary MT, Dockray G, et al. Helicobacter pylori-associated gastric cancer in INS-GAS mice is gender specific. *Cancer Res*. 2003 Mar 1;63(5):942–950.
18. Zavros Y, Eaton KA, Kang W, Rathinavelu S, Katukuri V, Kao JY, et al. Chronic gastritis in the hypochlorhydric gastrin-deficient mouse progresses to adenocarcinoma. *Oncogene*. 2005 Mar 31;24(14):2354–2366. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208407>
19. Oshima H, Matsunaga A, Fujimura T, Tsukamoto T, Taketo MM, Oshima M. Carcinogenesis in mouse stomach by simultaneous activation of the Wnt signaling and prostaglandin E2 pathway. *Gastroenterology*. 2006 Oct;131(4):1086–1095. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.07.014>
20. Chien W-M, Garrison K, Caufield E, Orthel J, Dill J, Fero ML. Differential gene expression of p27Kip1 and Rb knockout pituitary tumors associated with altered growth and angiogenesis. *Cell Cycle*. 2007 Mar 15;6(6):750–757. <https://doi.org/10.4161/cc.6.6.3986>
21. Shigematsu Y, Niwa T, Rehnberg E, Toyoda T, Yoshida S, Mori A, et al. Interleukin-1 β induced by Helicobacter pylori infection enhances mouse gastric carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2013 Oct 28;340(1):141–147. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.07.034>
22. Leung WK, Wu K, Wong CYP, Cheng ASL, Ching AKK, Chan AWH, et al. Transgenic cyclooxygenase-2 expression and high salt

enhanced susceptibility to chemical-induced gastric cancer development in mice. *Carcinogenesis*. 2008 Aug;29(8):1648–1654. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn156>

23. Matkar SS, Durham A, Brice A, Wang TC, Rustgi AK, Hua X. Systemic activation of K-ras rapidly induces gastric hyperplasia and metaplasia in mice. *Am J Cancer Res*. 2011 Apr 1;1(4):432–445.

24. Tomita H, Takaishi S, Menheniott TR, Yang X, Shibata W, Jin G, et al. Inhibition of gastric carcinogenesis by the hormone gastrin is mediated by suppression of TFF1 epigenetic silencing. *Gastroenterology*. 2011 Mar;140(3):879–891. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.11.037>

25. Szadvari I, Krizanov O, Babula P. Athymic nude mice as an experimental model for cancer treatment. *Physiol Res*. 2016 Dec 21;65(Suppl 4):S441–S453. <http://doi.org/10.33549/physiolres.933526>

26. Stakleff KDS, Von Gruenigen VE. Rodent models for ovarian cancer research. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Aug;13(4):405–412. <http://doi.org/10.1136/ijgc-00009577-200307000-00002>

27. Cespedes MV, Casanova I, Parreño M, Mangues R. Mouse models in oncogenesis and cancer therapy. *Clin Transl Oncol*. 2006 May;8(5):318–329. <https://doi.org/10.1007/s12094-006-0177-7>

28. 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 мышах. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(2):70–75. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-2-70-75>

29. Kuwata T, Yanagihara K, Iino Y, Komatsu T, Ochiai A, Sekine S, et al. Establishment of Novel Gastric Cancer Patient-Derived Xenografts and Cell Lines: Pathological Comparison between Primary Tumor, Patient-Derived, and Cell-Line Derived Xenografts. *Cells*. 2019 Jun 14;8(6):E585. <https://doi.org/10.3390/cells8060585>

30. Hernandez MC, Bergquist JR, Leiting JL, Ivanics T, Yang L, Smoot RL, et al. Patient-Derived Xenografts Can Be Reliably Generated from Patient Clinical Biopsy Specimens. *J Gastrointest Surg*. 2019 Apr;23(4):818–824. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04109-z>

31. Illert B, Otto C, Thiede A, Timmermann W. Detection of disseminated tumor cells in nude mice with human gastric cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2003;20(6):549–554. <https://doi.org/10.1023/a:1025862800798>

32. Jones-Bolin S, Ruggeri B. Orthotopic models of human gastric carcinoma in nude mice: applications for study of tumor growth and progression. *Curr Protoc Pharmacol*. 2007 Jun;Chapter 14:Unit 14.4. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph1404s37>

33. Bhargava S, Hotz B, Buhr HJ, Hotz HG. An orthotopic nude mouse model for preclinical research of gastric cardia cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009 Jan;24(1):31–39. <https://doi.org/10.1007/s00384-008-0584-z>

34. Busuttill RA, Liu DS, Di Costanzo N, Schröder J, Mitchell C, Boussioutas A. An orthotopic mouse model of gastric cancer invasion and metastasis. *Sci Rep*. 2018 Jan 16;8(1):825. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-19025-y>

35. Wang X, Fu R, Hu Y, Du H, Li S, Li Z, et al. EGFR gene status predicts response and survival benefit in a preclinical gastric cancer trial treating patient derived xenografts with cetuximab. *Oncol Rep*. 2017 Oct;38(4):2387–2393. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5907>

36. Kang Y-K, Rha SY, Tassone P, Barriuso J, Yu R, Szado T, et al. A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 2014 Aug 12;111(4):660–666. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.356>

37. Yamashita-Kashima Y, Iijima S, Yorozu K, Furugaki K, Kurasawa M, Ohta M, et al. Pertuzumab in combination with trastuzumab shows significantly enhanced antitumor activity in HER2-positive human gastric cancer xenograft models. *Clin Cancer Res*. 2011 Aug 1;17(15):5060–5070. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2927>

38. Chen Z, Huang W, Tian T, Zang W, Wang J, Liu Z, et al. Characterization and validation of potential therapeutic targets based on the molecular signature of patient-derived xenografts in gastric cancer. *J Hematol Oncol*. 2018 Feb 13;11(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0563-y>

39. Chen Z, Liu Z, Zhang M, Huang W, Li Z, Wang S, et al. EPHA2 blockade reverses acquired resistance to afatinib induced by EPHA2-mediated MAPK pathway activation in gastric cancer cells and avatar mice. *Int J Cancer*. 2019 Nov 1;145(9):2440–2449. <https://doi.org/10.1002/ijc.32313>

40. Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res*. 2014 Jan;79:34–74. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.11.002>

41. Byth KF, Thomas A, Hughes G, Forder C, McGregor A, Geh C, et al. AZD5438, a potent oral inhibitor of cyclin-dependent kinases 1, 2, and 9, leads to pharmacodynamic changes and potent antitumor effects in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther*. 2009 Jul;8(7):1856–1866. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0836>

Информация об авторах:

Киблицкая Александра Андреевна  – научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-5535>, SPIN: 2437-4102, AuthorID: 610872

Карасев Тимофей Сергеевич – ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5071-2028>

Гончарова Анна Сергеевна – к.б.н., заведующая испытательным лабораторным центром ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0676-0871>, SPIN: 7512-2039, AuthorID: 553424

Максимов Алексей Юрьевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>, SPIN: 7322-5589, AuthorID: 710705

Вклад авторов:

Киблицкая А. А. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста;

Карасев Т. С. – написание текста, техническое редактирование;

Гончарова А. С. – научное редактирование;

Максимов А. Ю. – научное редактирование.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ВНЕ «ГЛАВНОЙ ТРОЙКИ»

Д. А. Харагезов¹, Ю. Н. Лазутин¹, Э. А. Мирзоян^{1✉}, А. Г. Милакин¹, О. Н. Статешный¹,
И. А. Лейман¹, А. В. Чубарян¹, К. Д. Иозефи²

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

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Рак легкого (РЛ) занимает первое место в структуре общей онкологической заболеваемости и смертности у мужчин как в России, так и в зарубежных странах. Большинство новых случаев РЛ диагностируется у пациентов старше 65 лет, и в последние годы наблюдается тенденция к увеличению данного показателя. РЛ представляет собой гетерогенную группу злокачественных опухолей с различными генетическими и биологическими характеристиками. Несмотря на то, что курение считается основной причиной немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), генетическая предрасположенность и воздействие окружающей являются причиной развития 10–15 % случаев заболевания. Тактика лечения пациентов с одним НМРЛ давно отработана и, как правило, не вызывает никаких трудностей. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения ранних стадий НМРЛ. Однако, по мере прогрессирования заболевания возрастает риск метастазирования, и в этом случае эффективность хирургического метода лечения резко снижается. Разработка новых схем лекарственной терапии, использование таргетных препаратов улучшила выживаемость больных с РЛ, несущими онкогенные драйверные мутации. Персонализированное лечение становится все более доступным по мере развития технологии секвенирования. Таргетная терапия несомненно улучшает исходы больных НМРЛ, опухоли которых несут онкогенные драйверные мутации EGFR, слияние ALK и ре-аранжировки ROS1. Однако, помимо основных молекулярных мишеней, выявлены и изучаются другие генетические альтерации, такие как: вирусный онкоген Kirsten RAS (KRAS), MET, RET, HER2 и NRG. Некоторые из таких мутаций (BRAF и NTRK) уже доступны для таргетной терапии. Перечень генетических альтераций растет и расширяется молекулярное профилирование больных НМРЛ, что имеет весьма важное значение при прогрессировании заболевания. Молекулярно-генетический отбор идентифицирует конкретные группы пациентов, которые получают пользу от таргетной терапии и дает представление о потенциальных механизмах резистентности. Несмотря на достигнутый прогресс, необходимы дальнейшие исследования для выяснения взаимодействий с иммунными клетками в микроокружении опухоли как факторов, влияющих на выживаемость. Кроме того, становится все более важным изучение таргетной терапии в контексте мультимодального лечения. Настоящий обзор посвящен пониманию генетических изменений, поиску новых генетических мишеней, проблемам и будущим направлениям развития таргетной терапии в лечении пациентов с опухолями легких.

Ключевые слова:

генетические альтерации, KRAS, BRAF, HER2, NTRK, RET, MET, таргетная терапия

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., Чубарян А. В., Иозефи К. Д. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого вне «главной тройки». Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(4): 38-47.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5>.

Статья поступила в редакцию 28.07.2021; одобрена после рецензирования 10.10.2021; принята к публикации 09.12.2021.

© Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Чубарян А. В., Иозефи К. Д., 2021

MOLECULAR TARGETS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER OUTSIDE THE "TOP THREE"

D. A. Kharagezov¹, Yu. N. Lazutin¹, E. A. Mirzoyan^{1✉}, A. G. Milakin¹, O. N. Stateshny¹, I. A. Leiman¹,
A. V. Chubaryan¹, K. D. Iozefi²

1. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

ABSTRACT

Lung cancer (LC) is the most frequent cancer and the leading cause of cancer death in men in Russia and other countries. The majority of new LC cases are diagnosed in patients over 65 years old, and the number is growing. LC is a heterogeneous group of malignant tumors with different genetic and biological characteristics. Although smoking is considered the leading cause of non-small cell lung cancer (NSCLC), genetic predisposition and environmental influences are responsible for 10–15 % of cases. The tactics of treating patients with NSCLC alone has long been developed and, as a rule, does not cause any difficulties. Surgery is the main treatment for the early NSCLC stages. However, as the disease progresses the risk of metastasis increases and the effectiveness of the surgical treatment decreases sharply. The development of new medical therapy regimens and the use of targeted drugs have improved the survival rate of LC patients with carcinogenic driver mutations. Personalized treatments are becoming more available as sequencing technology develops. Targeted therapy undoubtedly improves the outcomes of NSCLC patients with tumors carrying carcinogenic EGFR driver mutations, ALK fusion, and ROS1 rearrangement. However, in addition to the main molecular targets, other genetic alterations have been identified and studied, such as: KRAS, MET, RET, HER2 and NRG. Some of these mutations (BRAF and NTRK) are already available for targeted therapy. The list of genetic alterations is growing and the molecular profiling of patients with NSCLC is expanding, which is very important in the progression of the disease. Molecular genetic selection identifies specific groups of patients who benefit from targeted therapy and provides insight into the potential mechanisms of resistance. Despite the progress made, further studies are needed to clarify interactions with immune cells in the tumor microenvironment as factors affecting survival. In addition, it is becoming increasingly important to study targeted therapy in the context of multimodal treatment. This review is devoted to understanding genetic changes, searching for new genetic targets, problems and future directions of development of targeted therapy in the treatment of patients with lung tumors.

Keywords:

genetic alterations, KRAS, BRAF, HER2, NTRK, RET, MET, targeted therapy

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student, National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, 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: no funding of this work has been held.

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., Leiman I. A., Chubaryan A. V., Iozefi K. D. Molecular targets of non-small cell lung cancer outside the "top three". Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 2(4): 38-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-2-4-5>.

The article was submitted 28.07.2021; approved after reviewing 10.10.2021; accepted for publication 09.12.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого – гетерогенное геномное заболевание [1]. Несмотря на то, что курение считается основной причиной немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), генетическая предрасположенность и воздействие окружающей среды ответственны за развитие 10–15 % случаев заболевания. Таргетная терапия улучшила выживаемость больных с опухолями, несущими онкогенные драйверные мутации [2]. Очевидна необходимость углубления знаний о генетических изменениях в НМРЛ с целью создания новых таргетных препаратов. В данном обзоре рассматриваются молекулярно-генетические мишени, находящиеся вне мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), слияния ALK и реаранжировки ROS1, новые препараты, проблемы и будущие направления развития таргетной терапии.

Вирусный онкоген KRAS

Вирусный онкоген Kirsten RAS (KRAS) является наиболее часто мутирующей изоформой семейства RAS и встречается в 22 % солидных опухолей, являясь одной из наиболее распространенных онкогенных драйверных мутаций при раке [3]. Мутации KRAS присутствуют примерно у 20–30 % больных НМРЛ. Несмотря на раннее открытие мутации, KRAS-мутантный НМРЛ очень гетерогенен, и терапия, нацеленная на мутацию KRAS, только начинает развиваться [4]. Большинство мутаций KRAS обнаружены в 12 и 13 экзонах: G12C – 39 %, G12V – 18–21 % и G12D – 17–18 % [5]. Наличие в опухоли мутации KRAS связано с худшим прогнозом НМРЛ [6].

KRAS один из 4 белков, кодируемых геном RAS. Гуанозинтрифосфат связывается с KRAS в активном состоянии, а гуанозиндифосфат с KRAS в неактивном состоянии. Активирующие точечные KRAS мутации, инициируют онкогенез путем потери активности ГТФаз (GTPase – guanosine triphosphate hydrolase enzymes), что приводит в активное состояние и постоянно активирует нижестоящие сигнальные пути PI3K и MAPK, вызывая резистентность НМРЛ к существующим методам лекарственной терапии [7].

Ранние попытки использовать мутацию KRAS в качестве мишени для таргетной терапии терпели неудачи из-за отсутствия известных аллостерических участков связывания, альтернативных путей и высокого сродства белка с активным гуанозинтрифосфат-

связанным состоянием [8]. Комбинированная терапия ингибиторами (MEK1/MEK2) MAPK-киназы легла в основу клинического исследования 2 фазы у больных распространенным KRAS-мутантным НМРЛ. Комбинация селуметиниба с доцетакселом привела к увеличению общего ответа на лечение (ORR- Overall Tumor Response Rate) до 37 % и продолжительности медианы выживаемости до прогрессирования (RFS) на 3,2 мес. по сравнению с пациентами, получавшими только доцетаксел. В группе комбинированной терапии отмечен рост количества неблагоприятных токсических явлений 3-й степени на 15 %, среди которых преобладали нейтропения, фебрильная нейтропения и астения [9]. В итоге исследование продемонстрировало достаточную эффективность, но за счет усиления токсичности. Другое исследование 1 фазы показало, что у больных KRAS-мутантным НМРЛ, получавших траметиниб с доцетакселом ORR достиг 24 %, в то время как у пациентов, получавших траметиниб с пеметрекседом данный показатель составил 17 % [10].

Первое клиническое исследование 1 фазы малой молекулы AMG 510, которая специфически и необратимо ингибирует мутацию KRAS G12C, блокируя её в связанном состоянии, представило непосредственные результаты лечения 22 пациентов с прогрессирующими солидными опухолями, несущими мутацию KRAS G12C. Из 6 больных НМРЛ у 2 наблюдался частичный ответ после 6 недель лечения и ещё у 2 стабилизация заболевания. Средняя продолжительность терапии, которая хорошо переносилась составила 9,7 недели [11]. Неблагоприятные токсические явления 1-й степени отмечались в 68 % наблюдений; сообщается о двух токсических реакциях 3-й степени, а именно анемии и диарее.

Исследование, изучавшее ко-мутации KRAS, обнаружило более низкие показатели ответа KRAS-мутантных аденокарцином легкого с инактивацией KEAP1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) [12]. Подмножество резистентных к анти-PD1 антителам опухолей характеризовалось низкой экспрессией PD-L1 и инактивацией опухолевого гена-супрессора STK11/LKB1 (Serine – Threonine Kinase 11/Liver kinase B1), которая приводила к накоплению опухолеассоциированных нейтрофилов с супрессивным действием на Т-клетки [13]. Соматические мутации LKB1 отмечены примерно в 30 % аденокарцином легкого. Предварительные исследования показали, что НМРЛ с ко-мутациями KRAS/LKB1 отчетливо реагирует на таргетную терапию. Исследование на мышах с мутациями KRAS/LKB1 или KRAS/p53

обнаружило селективный апоптотический ответ KRAS/LKB1 – мутантного НМРЛ на метаболический препарат феноформин – аналог метформина. Апоптоз наблюдается в клеточных линиях НМРЛ с мутацией LKB1, но не с KRAS дикого типа [14]. Таким образом, KRAS – мутантный НМРЛ вновь становится быстро развивающейся областью исследований по разработке новых вариантов терапии больных с нереализованными потребностями печения.

BRAF протоонкоген

Протоонкоген BRAF кодирует серин / треонинкиназу, которая расположена ниже RAS и приводит к передаче сигналов через RAS-RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) – MAPK (mitogen-activated protein kinase) – MAPK /ERK (extracellular-signal-regulated kinase) MAPK/ERK сигнальный путь, являющийся ключевым молекулярным каскадом, регулирующим рост клеток [15]. После открытия мутаций BRAF при меланоме, мутантный BRAF был обнаружен в качестве посредника канцерогенеза аденокарциномы легкого. BRAF мутации выявляются в 2–3 % аденокарцином легкого и в 50–75 % случаев представлены мутацией BRAF V600E, чаще наблюдаемой у курящих или бросивших курить больных [16; 17].

Вемурафениб продемонстрировал свою эффективность у пациентов с генерализованным НМРЛ, несущим мутацию BRAF V600E [18; 19]. Дабрафениб изучен в клиническом исследовании 2 фазы у больных BRAF V600E мутантным метастатическим НМРЛ [20]. ORR достиг 33 %, а медиана общей выживаемости (ОВ) составила 12,7 мес. Комбинация дабрафениба и траметиниба изучена в другом исследовании 2 фазы у пациентов с BRAF V600E мутантным НМРЛ. Комбинированная терапия привела к увеличению ORR до 63,2 % и одобрена Европейским агентством по лекарственным препаратам и US FDA (Food and Drug Administration) для лечения больных IV стадией BRAF V600E мутантного НМРЛ [7].

Нейротрофин тирозинкиназный рецептор

Ген тропомиозин-рецепторной киназы (TRK) кодирует рецепторы тирозинкиназы для нейротрофинов, обнаруженных во многих тканях и связанная с семейством факторов роста нервов. Три члена семейства являются протоонкогенами, кодируемыми NTRK1, NTRK2 и NTRK3, которые соответственно продуцируют белки TrkA, TrkB и TrkC, активация кото-

рых приводит к передаче сигналов по сигнальным путям MAPK и AKT, приводящим к пролиферации, дифференцировке и выживанию клеток [21]. Репаранжировки NTRK, происходящие во всех 3 генах идентифицированы в различных злокачественных новообразованиях, в том числе и раке легкого [22]. Менее 1 % случаев НМРЛ несут слияния NTRK и встречаются у мужчин и женщин различного возраста с различным анамнезом курения [23].

Многочисленные ингибиторы тирозинкиназы (ТРК) исследуются в лечении злокачественных опухолей с измененными NTRK. US FDA одобрено назначение ларотректиниба и энтректиниба для лечения солидных опухолей с мутациями NTRK у взрослых и детей [21]. Первое сообщение о больном у которого отмечена регрессия несущей NTRK слияние опухоли, достигнутая в результате назначения селективного ингибитора тирозинкиназы ларотректиниба относится к 2015 г. [24]. В последующем ингибирование роста опухоли было подтверждено экспериментально. В клиническом исследовании 1 фазы ларотректиниб изучался у взрослых и детей с разными опухолями, несущими слияния NTRK. У 55 больных с 13 видами опухолей, включенных в исследование, наиболее распространенными были NTRK3 слияния ($n = 29$), затем следовали NTRK1 ($n = 25$) и NTRK2 ($n = 1$). В результате исследование продемонстрировало общую частоту ответов на терапию равную 75 % [25].

Результаты исследования 1 фазы по изучению энтректиниба свидетельствовали о противоопухолевой активности препарата у пациента с NTRK 1 позитивным НМРЛ [26].

Анализ результатов 3 исследований энтректиниба, включивших 54 больных с NTRK или ROS1 позитивными опухолями, продемонстрировал ORR равный 57 % с медианой выживаемости без прогрессирования – 11,2 мес. и медианой ОВ – 20,9 мес. [27]. В настоящее время проводятся дополнительные клинические исследования ингибиторов ТРК.

Рецептор эпидермального фактора роста 2

Рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2), член семейства тирозинкиназ рецептора erbB, активирует передачу сигналов через PI3K–AKT и MEK–EAK сигнальные пути. HER2 активируется гомо- и гетеродимеризацией с другими членами семейства erbB, но не имеет установленного лиганда [28]. Гиперэкспрессия HER2 наблюдается в 13–20 % случаев НМРЛ и чаще встречается у никогда не куривших

женщин при аденокарциноме [29]. Мутации HER2 являются онкогенными и приводят к конститутивному HER2 фосфорилированию и активации EGFR стимулирующих сигнальных путей. Амплификация и мутации HER2 встречаются редко, составляя соответственно 9 % и 3 % случаев НМРЛ [30]. Мутации HER2, как правило, происходят в экзонах 18–21, обычно в экзоне 20 в кодоне 776 с 12-парной дупликацией / вставкой аминокислотной последовательности YVMA. Остаётся неясным, имеют ли больные HER2 мутантным НМРЛ худший исход по сравнению с другими пациентами.

Проспективное исследование рап-HER тирозинкиназного ингибитора дакомитиниба, необратимо связывающего HER2, HER1(EGFR) и HER4, включило 26 пациентов с HER2-мутантным НМРЛ и 4 с HER2-амплифицированным НМРЛ [31]. Общая частота ответов на терапию составила 12 % у больных HER2 – мутантным НМРЛ; у пациентов с HER2-амплифицированным НМРЛ ни в одном наблюдении не зарегистрировано ответа опухоли. Медиана PES составила 3 мес. для всех больных. В группе HER2-мутантных опухолей медиана выживаемости без прогрессирования составила также 3 мес. при годовичной ОБ равной 44 %. Рап-HER тирозинкиназный ингибитор афатиниб, показал ограниченное действие при HER2-мутантном НМРЛ. Изучение активности афатиниба показало медиану выживаемости без прогрессирования равную 15,9 неделям, а медиану ОБ – 56 неделям [32].

Тестируются и другие низкомолекулярные ТКИ. Так при монотерапии необратимым рап-HER ингибитором нератинибом медиана PFS составила 2,9 мес. Медиана PFS увеличилась до 4 мес. при комбинированном назначении нератиниба и темсиролимуса [33].

Установлено, что ответ на нератиниб варьировался в зависимости от ко-мутаций и параллельной активации сигнальных путей. Больные HER2-мутантным НМРЛ характеризовались весьма низкой частотой ответа и часто имели ко-мутации в TP53 и HER3. Активация сигнального пути RAS/RAF совпадающая с абберациями контрольных точек клеточного цикла ассоциировались с худшими результатами и вообще с отсутствием клинической эффективности [34].

Препараты на основе антител показали эффективность против HER2-мутантного НМРЛ. В исследовании 2 фазы 18 больных HER2-мутантными аденокарциномами легкого лечились T-DM1 с 44 % частотой частичного ответа и медианой PFS – 5 мес. [35].

Европейское ретроспективное исследование проанализировало данные 101 пациента с HER2-му-

тантным НМРЛ, получавших химиотерапию и/или HER2-таргетную терапию. Медиана ОБ составила 24 мес. для всех больных несмотря на проводилась ли HER2-таргетная терапия. Общий ответ на лечение оказался самым высоким у пациентов, получавших трастузумаб с химиотерапией или без неё, или у тех, кто получал T-DM1 с медианой PFS равной 4,8 мес. [36].

Мезенхимально-эпителиальный переход (MET) – протоонкоген, кодирующий трансмембранную MET ТКИ. Связывание его лиганда – фактора роста гепатоцитов, активирует сигнальные пути PI3K/AKT, MAPK, NF-κB, а также сигнальный трансдуктор и активатор транскрипционных белков, которые способствуют пролиферации, увеличению подвижности и инвазии клеток, блокируют апоптоз. Альтерации MET обнаруживаются во многих видах рака, включая НМРЛ. Они индуцируют опухолевую прогрессию через амплификацию генов, мутации, реаранжировки, гиперэкспрессию и фосфорилирование белков [37].

MET-позитивный НМРЛ наиболее часто проявляется сверхэкспрессией белков, в то время как амплификация MET относительно редка и наблюдается примерно в 2,2 % вновь диагностированных случаев аденокарциномы и до 7 % случаев всех НМРЛ. Амплификация гена MET является негативным фактором прогноза при хирургическом лечении НМРЛ с ОБ равной 25,5 мес. у больных с 5 или более копиями на клетку против 47,5 мес. для пациентов с менее 5 копиями на клетку соответственно. Слияние KIF5B-MET зарегистрировано при аденокарциноме легкого, другие реаранжировки MET встречаются редко [38].

Альтерации гена MET в 14 экзоне, наблюдающиеся в 4 % аденокарцином легкого разнообразны и приводят к канцерогенезу; изменения связаны с возрастом и длительным анамнезом курения [39]. Замены оснований или делеции в MET, которые нарушают 3' или 5' участки соединения интрона 14 приводят к пропуску 14 экзона MET. Пропуск 14 экзона вызывает снижение убиквитинирования и деградации MET, что приводит к увеличению уровня MET и нисходящей передачи сигнала, стимулирующего канцерогенез. Альтерации 14 экзона MET широко варьируются. Выявлено 126 различных вариантов в 223 различных абберациях 14 экзона [40].

Многоцелевые ТКИ и ТКИ с повышенной чувствительностью к MET использованы против альтераций MET. Кроме того, у больных MET-драйверными

опухолями исследуются моноклональные антитела. Двойной ингибитор MET/ALK кризотиниб продемонстрировал объективные ответы MET-амплифицированного и MET-мутантного НМРЛ [40]. Дополнительно комбинация кризотиниба с кабозантинибом вызывает противоопухолевый ответ у пациентов с аденокарциномой легкого несущей мутацию MET в 14 экзоне. Клиническое исследование 1 фазы показало, что у больных НМРЛ с высоким уровнем амплификации MET кризотиниб обладает противоопухолевой активностью с медианой PFS равной 6,7 мес. [41].

В исследовании 2 фазы рассматривался специфический ингибитор MET для MET-мутантного в 14 экзоне НМРЛ-тепотиниб. У пациентов при идентификации мутации MET при жидкостной биопсии, предварительные результаты показали 50 % уровень объективного ответа с медианой PSF – 9,5 мес.; у больных при обнаружении мутации в ткани опухоли при биопсии уровень объективного ответа составил 45,1 % с медианой PSF – 10,8 мес. [42].

В другом исследовании 2 фазы изучался специфический ингибитор MET капматиниб при прогрессирующем НМРЛ, несущем мутацию MET в 14 экзоне. По предварительным данным уровень объективного ответа составил 40,6 %, а медиана PFS – 5,42 мес. Ранее не лечившиеся пациенты имели уровень объективного ответа – 67,9 % и медиану PFS – 9,69 мес. [43]. Капматиниб продемонстрировал действие против метастазов в головной мозг и хорошую переносимость.

Специфический биомаркер для отбора пациентов остается неустановленным, поэтому в настоящее время обнаружение мутации является фактором предикции эффективного ответа на HER2-таргетную терапию. Молекулярные aberrации в HER2-мутантном НМРЛ гетерогенны, что и обуславливает различную эффективность ингибиторов HER2-киназы. Необходимо учитывать важные характеристики такие как тип мутации, наличие амплификации HER2, экспрессии и параллельной активации сигнальных путей.

Протоонкоген (RET)

RET – рецепторная тирозинкиназа, опосредующая развитие нервного гребня, активация которой вызывает клеточную пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток [44]. Альтерация генов RET наиболее распространена при раке щитовидной железы и легкого [45]. При НМРЛ наиболее распространено слияние с KIF5B. Слияния RET приводят

к лиганд-независимой димеризации и активации нисходящего сигнального пути.

Слияния RET происходят примерно в 1,4 % случаев НМРЛ и в 1,7 % аденокарцином легкого и обнаруживаются в основном у не куривших больных старше 60 лет. Исследование с помощью NGS более чем 4800 больных различными злокачественными новообразованиями показало, что измененный статус гена RET встречается в 1,8 % случаев, большинство из которых имели сопутствующие геномные изменения, позволяя предположить, что успешное лечение должно включать индивидуальные комбинированные подходы [46].

Различные мультикиназные ТКИ изучены при НМРЛ, несущем RET реаранжировки. Проспективное исследование II фазы по оценке эффективности кабозантиниба у 25 пациентов с RET-позитивной аденокарциномой легкого выявила 28 % частоту ответа на терапию с медианой PFS 5,5 мес. и медианой ОБ равной 9,9 мес. [47]. Подобное клиническое исследование вандетаниба у 19 больных PFS-позитивным НМРЛ показало 53 % частоту общего ответа с медианой RET равной 4,7 мес. [48]. Глобальный многоцентровый регистр содержит данные о результатах лечения 165 пациентов с RET-позитивным НМРЛ, из которых 53-м назначалась, по крайней мере, терапия одним ингибитором RET [49]. Применение кабозантиниба, сунитиниба и вандетаниба давали общую частоту ответа на лечение 37 %, 22 % и 18 %, соответственно, кроме того левнатиниб и нинтеданиб также вызывали ответ опухолей. У всех больных медиана PFS составила 2,3 мес., а медиана ОБ достигла 6,8 мес. Несмотря на то, что проведенные исследования подтвердили ингибирующую активность мультикиназных ТКИ при RET-позитивном НМРЛ реакция на них оказалась скромной и непродолжительной.

RET-специфичные ингибиторы разрабатываются в надежде преодоления ограничений присущих мультикинасным ингибиторам. Сообщение о пациентах с RET-позитивными злокачественными новообразованиями показало, что мощный KBT ингибитор LOXO-292 вызвал общий ответ на лечение у 65 % из 26 больных НМРЛ. BLU-667 – другой селективный ингибитор RET – продемонстрировал активность в доклинических исследованиях и объективные ответы опухоли у пациентов с RET-позитивным НМРЛ [50]. Исследование 48 больных показало 58 % частоту общего ответа для всей группы, кроме того, BLU-667 эффективен у пациентов с различными KBT слияниями и при метастазах [51; 52].

Нейрегулин 1

Ген нейрегулин 1 (NRG1) кодирует протеин нейрегулин. В отличие от других слияний при НМРЛ, NRG1 кодирует лиганд рецептора тирозинкиназ HER3 и HER4. В данных слияниях NRG1 является 3' партнером, другие гены, такие как CD74, RBPMS, WRN и SDC4 являются 5' партнерами. EGF домен NRG1, расположенный в карбокси-терминальной области, необходим для взаимодействия рецепторов. Слияния NRG1 в образцах НМРЛ обнаруживаются изолированно от других известных драйверных мутаций [53; 54]. Слияния CD74- NRG1 составляют 1,7 % аденокарцином легкого и чаще всего встречаются при инвазивной муцинозной аденокарциноме подтипе НМРЛ, который составляет от 2 % до 10 % всех случаев аденокарциномы легкого [55]. Слияние CD74- NRG1 вызывает активацию сигнального пути PI3K AKT, который индуцирует канцерогенез.

Несмотря на малое количество доступных данных, исследование *in vitro* показало, что лапатиниб и афатиниб подавляют фосфорилирование HER2, HER3 и ERK, производимое слиянием CD74-NRG1. В двух случаях НМРЛ, несущих слияние NRG1 отмечен ответ на терапию афатинибом – ингибитором HER2. Медиана PFS при НМРЛ, несущем слияние SLC3A2-NRG1 и CD74-NRG1 составила 12 мес. и 10 мес., соответственно. Недавно появилось сообще-

ние о том, что больной CD74-NRG1-позитивным НМРЛ в течение 19 мес. реагировал на введение моноклонального антитела против HER3 [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак легкого представляет собой гетерогенную группу злокачественных опухолей с различными генетическими и биологическими характеристиками. Молекулярно-генетические исследования определяют подходящую терапию для многих больных НМРЛ путем прецизионного лекарственного воздействия на конкретные альтерации. Перечень генетических альтераций растет и расширяется молекулярное профилирование больных НМРЛ, весьма важное при прогрессировании заболевания. Молекулярно-генетический отбор идентифицирует конкретные группы пациентов, которые получают пользу от таргетной терапии и дает представление о потенциальных механизмах резистентности. Несмотря на достигнутый прогресс необходимы дальнейшие исследования для выяснения взаимодействий с иммунными клетками в микроокружении опухоли как факторов, влияющих на выживаемость. Кроме того, становится все более важным изучение таргетной терапии в контексте мультимодального лечения.

Список источников

1. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell*. 2012 Sep 14;150(6):1121–1134. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.08.024>
2. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014 May 21;311(19):1998–2006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>
3. Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Res*. 2012 May 15;72(10):2457–2467. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2612>
4. Horn L, Cass AS. Current Landscape of Personalized Therapy. *Thorac Surg Clin*. 2020 May;30(2):121–125. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.01.011>
5. Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res*. 2012 Nov 15;18(22):6169–6177. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3265>
6. Johnson ML, Sima CS, Chaft J, Paik PK, Pao W, Kris MG, et al. Association of KRAS and EGFR mutations with survival in patients with advanced lung adenocarcinomas. *Cancer*. 2013 Jan 15;119(2):356–362. <https://doi.org/10.1002/cncr.27730>
7. Karen KL. Molecular Targets Beyond the Big 3. *Thorac Surg Clin*. 2020 May;30(2):157–164. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.01.004>
8. Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature*. 2013 Nov 28;503(7477):548–551. <https://doi.org/10.1038/nature12796>
9. Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):38–47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70489-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70489-8)

10. Gandara DR, Leighl N, Delord J-P, Barlesi F, Bennouna J, Zalcman G, et al. A Phase 1/1b Study Evaluating Trametinib Plus Docetaxel or Pemetrexed in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017 Mar;12(3):556–566. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2218>
11. Fakih M, O'Neil B, Price T, Falchook G, Desai J, Kuo J, et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRAS G12C inhibitor, in advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 May 20;37:3003–3003. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3003
12. Jeanson A, Tomasini P, Souquet-Bressand M, Brandone N, Boucekine M, Grangeon M, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2019 Jun;14(6):1095–1101. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.01.011>
13. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2018 Jul;8(7):822–835. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0099>
14. Shackelford DB, Abt E, Gerken L, Vasquez DS, Seki A, Leblanc M, et al. LKB1 inactivation dictates therapeutic response of non-small cell lung cancer to the metabolism drug phenformin. *Cancer Cell*. 2013 Feb 11;23(2):143–158. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.12.008>
15. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Aug 15;19(16):4532–4540. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0657>
16. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2046–2051. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.1280>
17. Litvak AM, Paik PK, Woo KM, Sima CS, Hellmann MD, Arcila ME, et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2014 Nov;9(11):1669–1674. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000344>
18. Gautschi O, Pauli C, Strobel K, Hirschmann A, Printzen G, Aebi S, et al. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. *J Thorac Oncol*. 2012 Oct;7(10):e23–24. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182629903>
19. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay J-Y, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):726–736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502309>
20. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):642–650. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00077-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00077-2)
21. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov*. 2015 Jan;5(1):25–34. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0765>
22. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med*. 2013 Nov;19(11):1469–1472. <https://doi.org/10.1038/nm.3352>
23. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Zhu VW, Kummar S, Spira AI, et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00037>
24. Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, Le AT, Estrada-Bernal A, Keysar S, et al. An Oncogenic NTRK Fusion in a Patient with Soft-Tissue Sarcoma with Response to the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov*. 2015 Oct;5(10):1049–1057. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0443>
25. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):731–739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>
26. Farago AF, Le LP, Zheng Z, Muzikansky A, Drilon A, Patel M, et al. Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Dec;10(12):1670–1674. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000473485.38553.f0>
27. Siena S, Doebele R, Shaw A, Karapetis C, Tan D, Cho B, et al. Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases: Integrated analysis from three clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 May 20;37:3017–3017. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
28. Peters S, Zimmermann S. Targeted therapy in NSCLC driven by HER2 insertions. *Transl Lung Cancer Res*. 2014 Apr;3(2):84–88. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.02.06>
29. Mazieres J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):1997–2003. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6095>

30. Landi L, Cappuzzo F. HER2 and lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013 Oct;13(10):1219–12–28. <https://doi.org/10.1586/14737140.2013.846830>
31. Kris MG, Camidge DR, Giaccone G, Hida T, Li BT, O'Connell J, et al. Targeting HER2 aberrations as actionable drivers in lung cancers: phase II trial of the pan-HER tyrosine kinase inhibitor dacomitinib in patients with HER2-mutant or amplified tumors. *Ann Oncol.* 2015 Jul;26(7):1421–1427. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv186>
32. Dziadziuszko R, Smit EF, Dafni U, Wolf J, Wasag B, Biernat W, et al. Afatinib in NSCLC With HER2 Mutations: Results of the Prospective, Open-Label Phase II NICHE Trial of European Thoracic Oncology Platform (ETOP). *J Thorac Oncol.* 2019 Jun;14(6):1086–1094. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.017>
33. Gandhi L, Bahleda R, Tolaney SM, Kwak EL, Cleary JM, Pandya SS, et al. Phase I study of neratinib in combination with temsirolimus in patients with human epidermal growth factor receptor 2-dependent and other solid tumors. *J Clin Oncol.* 2014 Jan 10;32(2):68–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2787>
34. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, Rodon J, Saura C, Shapiro GI, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature.* 2018 Feb 8;554(7691):189–194. <https://doi.org/10.1038/nature25475>
35. Li BT, Shen R, Buonocore D, Olah ZT, Ni A, Ginsberg MS, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients with HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 20;36(24):2532–2537. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9777>
36. Mazieres J, Barlesi F, Filleron T, Besse B, Monnet I, Beau-Faller M, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann Oncol.* 2016 Feb;27(2):281–286. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv573>
37. Sadiq AA, Salgia R. MET as a possible target for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 10;31(8):1089–1096. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.9422>
38. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun.* 2014 Sep 10;5:4846. <https://doi.org/10.1038/ncomms5846>
39. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 1;34(7):721–730. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4600>
40. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov.* 2015 Aug;5(8):850–859. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0285>
41. Camidge R, Otterson G, Clark J, Ou S-H, Weiss J, Ades S, et al. Crizotinib in patients (pts) with MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated safety and efficacy findings from a phase 1 trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2018 May 20;36:9062–9062. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9062
42. Paik P, Veillon R, Cortot A, Felip E, Sakai H, Mazieres J, et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with MET ex14 mutations. *Journal of Clinical Oncology.* 2019 May 20;37:9005–9005. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9005
43. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787>
44. Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4352–4359. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.1477>
45. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Mar;15(3):151–167. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.175>
46. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clin Cancer Res.* 2017 Apr 15;23(8):1988–1997. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1679>
47. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, Wang L, Ni A, Albano M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1653–1660. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30562-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30562-9)
48. Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017 Jan;5(1):42–50. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30322-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30322-8)
49. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol.* 2017 May 1;35(13):1403–1410. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.9352>

50. Gainor J, Lee D, Curigiano G, Doebele R, Kim D-S, Baik C, et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019 May 20;37(15):9008–9008. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9008
51. Piotrowska Z, Thress K, Mooradian M, Heist R, Azzoli C, Temel J, et al. MET amplification (amp) as a resistance mechanism to osimertinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 May 20;35:9020–9020.
52. Jonna S, Feldman RA, Swensen J, Gatalica Z, Korn WM, Borghaei H, et al. Detection of NRG1 Gene Fusions in Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019 Aug 15;25(16):4966–4972. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0160>
53. Fernandez-Cuesta L, Plenker D, Osada H, Sun R, Menon R, Leenders F, et al. CD74-NRG1 fusions in lung adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2014 Apr;4(4):415–422. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0633>
54. Gay ND, Wang Y, Beadling C, Warrick A, Neff T, Corless CL, et al. Durable Response to Afatinib in Lung Adenocarcinoma Harboring NRG1 Gene Fusions. *J Thorac Oncol*. 2017 Aug;12(8):e107–e110. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.025>
55. Drilon A, Somwar R, Mangatt BP, Edgren H, Desmeules P, Ruusulehto A, et al. Response to ERBB3-Directed Targeted Therapy in NRG1-Rearranged Cancers. *Cancer Discov*. 2018 Jun;8(6):686–695. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1004>

Информация об авторах:

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., хирург, заведующий отделением торакальной хирургии 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 торакальной хирургии 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: 5722118516

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии 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 хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. 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

Чубарян Анна Васильевна – к.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 7307-0670, AuthorID: 842662

Иозефи Кристиан Дмитриевич – ординатор 2 года по специальности торакальная хирургия ФГБОУ ВО «РостГМУ» 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., Чубарян А. В., Иозефи К. Д. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.



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

