

**КРЕАТИВНАЯ
ХИРУРГИЯ *и*
ОНКОЛОГИЯ**

**CREATIVE
SURGERY *and*
ONCOLOGY**

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 11, № 2, 2021
Vol. 11, No. 2, 2021

16+

[HTTP://SURGONCO.RU](http://SURGONCO.RU)

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 11, № 2, 2021

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Главный редактор

Павлов Валентин Николаевич,
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член президиума РОО «Российское общество урологов», член Европейской ассоциации урологов

Заместители главного редактора

Ганцев Шамиль Ханафиевич,
академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор, директор НИИ онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Плечев Владимир Вячеславович

академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Ответственный секретарь

Ишметов Владимир Шамильевич,
д.м.н., проректор по воспитательной и социальной работе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, профессор кафедры госпитальной хирургии, заведующий отделением сердечно-сосудистой и рентгенхирургии и отделом рентгенхирургических методов диагностики и лечения

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа)
В.А. Вишневецкий — д.м.н., профессор (Москва)
М.И. Коган — д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)
В.А. Кубышкин — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
И.С. Липатов — д.м.н., профессор (Самара)
О.Н. Липатов — д.м.н., профессор (Уфа)
О.Б. Лоран — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Ф.В. Моисеенко — д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.Р. Рахматуллина — д.м.н., профессор (Уфа)
В.Ф. Семиглазов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
М.В. Тимербулатов — д.м.н., профессор (Уфа)
А.А. Фокин — д.м.н., профессор (Челябинск)
Е.Л. Чойнзонов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — Prof. Dr. (Регенсбург, Германия)
Казуо Умегава (Kazuo Umezawa) — профессор (Нагакуте, Япония)
Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — Prof. Dr. med. (Гейдельберг, Германия)
Сергей А. Леонтьев (Sergey A. Leontyev) — Prof. Dr. med. (Лейпциг, Германия)
Стефан Пост (Stefan Post) — Prof. Dr. med. (Гейдельберг, Германия)
Ханс Ю. Шлитт (Hans J. Schlitt) — Prof., MD (Регенсбург, Германия)
Шигуанг Джао (Shiguang Zhao) — Prof., MD-PhD (Харбин, Китай)

Редакция

Зав. редакцией Н.Р. Кобзева

Ответственный за выпуск А.В. Самородов

Перевод Ю.К. Ксенофонтова

Секретарь Н.В. Понкратова

Дизайн и верстка О.А. Юнина

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес редакции и издателя:

450008, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98, оф. 625
тел./факс: +7 (347) 273-56-97
<http://surgonco.ru>
e-mail: csurgonco@mail.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-69907 от 29.05.2017

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, 2009

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Volume 11, No. 2, 2021

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, Member of the Board of the Russian Society of Urology, Member of the European Association of Urology

Deputy Chief Editor

Shamil Kh. Gantsev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of the Scientific Research Institute of Oncology of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education of Bashkir State Medical University

Vladimir V. Plechev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Head of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University

Executive Editor

Vladimir Sh. Ishmetov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Educational and Social Work of Bashkir State Medical University, Professor of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Cardiovascular and Roentgenosurgery and the Interventional Radiology Department

Editorial Board

Anvar A. Bakirov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Vladimir A. Vishnevsky — Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Mikhail I. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Valery A. Kubyshkin — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Igor S. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

Oleg N. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Oleg B. Loran — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Fedor V. Moiseenko — Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)

Irina R. Rakhmatullina — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Vladimir F. Semiglasov — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Makhmud V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Aleksey A. Fokin — Dr. Sci. (Med.), Professor (Chelyabinsk, Russia)

Evgeny L. Choinzonov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Tomsk, Russia)

Wolf F. Wieland — Prof. Dr. (Regensburg, Germany)

Kazuo Umezawa — Professor (Nagakute, Japan)

Lucas M. Wessel — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)

Sergey A. Leontyev — Prof. Dr. med. (Leipzig, Germany)

Stefan Post — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)

Hans J. Schlitt — Prof., MD (Regensburg, Germany)

Shiguang Zhao — Prof., MD-PhD (Harbin, China)

Editorial office

Managing editor Natalya R. Kobzeva

Issuing editor Aleksandr V. Samorodov

Translator Yuliana K. Ksenofontova

Secretary Natalya V. Ponkratova

Design and Artwork Olga A. Yunina

Founder of the journal

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Postal address of the editorial office

96/98 Pushkin St., of. 625, Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Tel./fax: +7 (347) 273-56-97

<http://surgonco.ru>

e-mail: csurgonco@mail.ru

The journal is registered by the Federal service for supervision in the sphere of communication, information technologies and mass communications on May 29, 2017 (Certificate of registration PI No. FS 77-69907 from 29.05.2017 — print edition)

© Bashkir State Medical University
Ufa, 2009

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 11, № 2, 2021

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Н.М. Волков, М.С. Лебедева, В.В. Егоренков, Ф.В. Моисеенко, Н.Х. Абдулоева, Ан.А. Богданов, И.Н. Тертеров, В.В. Чернобривцева, Н.Э. Валеева, Е.Б. Мясникова, А.С. Навацкая, А.А. Богданов, В.М. Моисеенко
Комплексное обследование на COVID-19 в Онкологическом центре Санкт-Петербурга.....109
- В.В. Егоренков, Ф.В. Моисеенко, Н.М. Волков, М.С. Молчанов, М.С. Равкина, Н.Х. Абдулоева, А.В. Линец, В.Р. Хайрутдинов, М.С. Аксенов, В.М. Моисеенко
Проспективное сравнительное исследование частоты синхронных первично-множественных меланом у больных с солитарной меланомой.....118
- В.К. Лядов, М.Р. Гарипов, А.Н. Москаленко, Е.В. Черепанова, Т.С. Дикова
Протокол ускоренного выздоровления при выполнении расширенно-комбинированных и одномоментных операций по поводу опухолей органов малого таза.....125
- Н.В. Коваленко, А.Ю. Ненарокомов, А.И. Иванов, С.Е. Толстопятов, В.В. Жаворонкова, А.Г. Чухнин, Д.Л. Сперанский, Т.Ф. Девятченко
Субментальный кожно-мышечный лоскут при реконструкции дефектов органов полости рта после расширенно-комбинированных резекций.....132
- В.В. Егоренков, Ф.В. Моисеенко, Н.М. Волков, М.С. Молчанов, М.С. Равкина, Н.Х. Абдулоева, А.В. Линец, В.Р. Хайрутдинов, А.М. Ибрагимов, В.М. Моисеенко
Эффективность использования эндовидеоскопической пахово-бедренной лимфаденэктомии в лечении метастатической меланомы кожи.....138

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Ш.Х. Ганцев, Г. Шаллер, К.Ш. Ганцев, А.Н. Плихта, Ш.Р. Кыргалин, Р.А. Рустамханов
Нейроэндокринный рак молочной железы. Клиническое наблюдение. Индивидуальный подход.....144

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Ш.Х. Ганцев, К.Ш. Ганцев, Ш.Р. Кыргалин, К.Р. Ишмуратова
Перитонеальный канцероматоз при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Достижения и перспективы.....149
- А.В. Пушкарев, М.Г. Галеев, В.А. Пушкарев, А.В. Султанбаев
Генетические предикторы развития злокачественных новообразований (обзор литературы).....157
- Р.К. Минязева, Г.Ю. Батталова, И.В. Сахаутдинова, И.Р. Гилязова
Геномные и протеомные маркеры и перспективы их использования при раке шейки матки.....166
- К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, И.Р. Шайхутдинов
Нейроэндокринные опухоли. Обзор литературы.....174
- М.В. Логинова, В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова
Прогностическое значение мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* при раке предстательной железы (обзор литературы).....183

ЮБИЛЕИ

- К 70-летию академика Ш.Х. Ганцева
Основные направления научной, научно-организационной, педагогической и общественной деятельности академика Шамиля Ханафиевича Ганцева.....188

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Contents

Volume 11, No. 2, 2021

ORIGINAL STUDIES

- 109..... Nikita M. Volkov, Marina S. Lebedeva, Vitaly V. Egorenkov, Fedor V. Moiseenko, Nuriniso Kh. Abduloeva, Andrey A. Bogdanov, Ivan N. Terterov, Vera V. Chernobrivceva, Natalia E. Valeeva, Elena B. Myasnikova, Arina S. Navatskaya, Alexey A. Bogdanov, Vladimir M. Moiseyenko
Comprehensive Screening for COVID-19 at St. Petersburg Oncology Centre
- 118..... Vitaly V. Egorenkov, Fedor V. Moiseenko, Nikita M. Volkov, Maksim S. Molchanov, Mariya S. Ravkina, Nuriniso Kh. Abduloeva, Alla V. Linets, Vladislav R. Khairutdinov, Mikhail S. Aksenov, Vladimir M. Moiseyenko
Incidence of Synchronous Multiple Primary Melanoma in Patients with Solitary Melanoma: a Prospective Comparative Study
- 125..... Vladimir K. Lyadov, Marat R. Garipov, Aleksei N. Moskalenko, Ekaterina V. Cherepanova, Tatyana S. Dikova
Accelerated Recovery Protocol in Extended Combined and Single-Stage Surgery for Pelvic Cancer
- 132..... Nadezhda V. Kovalenko, Alexander Yu. Nenarokomov, Alexander I. Ivanov, Stanislav Ye. Tolstopyatov, Viktoria V. Zhavoronkova, Alexey G. Chukhnin, Dmitriy L. Speransky, Tatiana F. Deviatchenko
Submental Myodermal Flap in Buccal Reconstruction after Extended Combined Resection
- 138..... Vitaly V. Egorenkov, Fedor V. Moiseenko, Nikita M. Volkov, Maksim S. Molchanov, Mariya S. Ravkina, Nuriniso Kh. Abduloeva, Alla V. Linets, Vladislav R. Khairutdinov, Abdul M. Ibragimov, Vladimir M. Moiseyenko
Efficacy of Videoendoscopic Inguinal Femoral Lymphadenectomy for Management of Metastatic Skin Melanoma

CLINICAL CASE

- 144..... Shamil Kh. Gantsev, Gerhard Schaller, Kamil Sh. Gantsev, Andriy N. Plikhta, Shamil R. Kzyrgalin, Rasul A. Rustamkhanov
Neuroendocrine Breast Cancer. Clinical Observation. Personalized Approach

LITERATURE REVIEW

- 149..... Shamil Kh. Gantsev, Kamil Sh. Gantsev, Shamil R. Kzyrgalin, Kamilla R. Ishmuratova
Peritoneal Canceromatosis in Malignant Tumors of Various Localizations. Achievements and Prospects
- 157..... Aleksey V. Pushkarev, Marat G. Galeev, Vasilii A. Pushkarev, Aleksandr V. Sultanbaev
Genetic Predictors of Malignancy: a Literature Review
- 166..... Raushaniya K. Minyazeva, Gyuzel Y. Battalova, Indira V. Sakhautdinova, Irina R. Gilyazova
Genomic and Proteomic Markers of Cervical Cancer: a Prospective Outlook
- 174..... Konstantin V. Menshikov, Aleksandr V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Irina A. Menshikova, Ainur F. Nasretudinov, Nadezhda I. Sultanbaeva, Ilnur R. Shaykhtudinov
Neuroendocrine Tumours: a Literature Review
- 183..... Maria V. Loginova, Valentin N. Pavlov, Irina R. Gilyazova
Prognostic Value of *BRCA1* and *BRCA2* Gene Mutations in Prostate Cancer: a Literature Review

CHRONICLE. ANNIVERSARIES

- 188..... To the 70th Anniversary of Academician Shamil Khanafievich Gantsev:
Main Directions of His Scientific, Organizational, Pedagogical and Social Activities



Уважаемый Шамиль Ханафиевич!

Сердечно поздравляю Вас с юбилеем! Вы внесли огромный вклад в развитие отечественной онкологии, создали в Башкирском государственном медицинском университете научно-практическую школу онкологов, известную не только в России, но и за ее пределами. Подготовили целую плеяду высококвалифицированных врачей-онкологов, ученых, преподавателей, стояли у истоков первой противораковой программы Республики Башкортостан.

Ваша многогранная деятельность, основанная на высоком профессионализме и порядочности, чутком отношении к людям, всегда приводила к успешному решению всех задач, стоящих перед Вами.

Желаю новых успехов и свершений, долгих лет плодотворной деятельности, благополучия Вам и Вашим близким.

*Главный онколог Минздрава России,
академик РАН Андрей Каприн*



Уважаемый Шамиль Ханафиевич!

Примите искренние поздравления с 70-летним юбилеем!

Вы по праву принадлежите к числу выдающихся врачей, для которых медицина стала не только профессией, но и призванием. За многие годы плодотворной исследовательской деятельности и активной клинической практики Вы получили широкое признание не только в России, но и за рубежом. Благодаря Вашим открытиям и разработкам сделан значительный шаг в развитии ключевых направлений современной онкологии, решен целый ряд важнейших проблем в области профилактики и лечения онкологических заболеваний, спасены жизни и здоровье тысяч людей.

Сегодня Вы руководите масштабной работой по созданию инновационных технологий, передаете уникальный опыт своим ученикам, которые с гордостью называют Вас наставником. Ваш жизненный опыт, неиссякаемая энергия, вклад в развитие российской науки служат эталоном и примером подражания не только для молодого поколения российских врачей, но и всем состоявшимся ученым.

Отмечу Ваш весомый вклад в реализацию актуальных законодательных инициатив, направленных на совершенствование здравоохранения на федеральном и региональном уровнях.

Желаю Вам, уважаемый Шамиль Ханафиевич, удачи, добра и всего наилучшего!»

*Ректор ФГОУ ВО БГМУ Минздрава России,
член – корр. РАН, д.м.н., профессор В.Н. Павлов*

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-109-117>



Комплексное обследование на COVID-19 в Онкологическом центре Санкт-Петербурга

Н.М. Волков^{1*}, М.С. Лебедева¹, В.В. Егоренков¹, Ф.В. Моисеенко^{1,2}, Н.Х. Абдулоева¹, Ан.А. Богданов¹, И.Н. Тертеров¹, В.В. Чернобрицева¹, Н.Э. Валеева¹, Е.Б. Мясникова¹, А.С. Навацкая¹, А.А. Богданов¹, В.М. Моисеенко¹

¹ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Россия, Санкт-Петербург

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Россия, Санкт-Петербург

* **Контакты:** Волков Никита Михайлович, e-mail: volkovnm@gmail.com

Аннотация

Введение. Отчеты о коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) у онкологических больных предполагают более высокую заболеваемость инфекцией и худшие исходы в этой группе. Учитывая быстрое распространение тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2), необходима дополнительная информация о рисках заражения и течения COVID-19 у этих пациентов.

Цель исследования. Целью этого исследования было определение частоты инфекции у онкологических больных, проходящих лечение в онкологическом центре.

Материалы и методы. Мы ретроспективно проанализировали когорту больных раком, которые наблюдались и проходили лечение в нашем онкологическом центре с 9 апреля 2020 по 27 мая 2020 года и регулярно тестировались на SARS-CoV-2 с помощью анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или COVID-19 на компьютерной томографии (КТ) грудной клетки.

Результаты и обсуждение. В анализ были включены 2628 пациентов, у 119 (4,5 %) из которых был обнаружен COVID-19; 45/119 были ПЦР-положительными, 95/119 имели вирусную пневмонию на компьютерной томографии, и оба теста были положительными у 21/119. В общей сложности 47,9 % случаев были бессимптомными, а в 11,8 % случаев была легкая форма COVID-19 с одним симптомом. COVID-19 закончился смертельным исходом в 2 (2,5 %) из 80 случаев с известным исходом. На основании одного только теста ПЦР, который использовался для скрининга как пациентов, так и персонала, уровень обнаружения вирусов среди протестированных лиц составил 3,0 и 2,4 % соответственно ($p = 0,33$).

Заключение. Скрининг онкологических больных на COVID-19 в нашей клинике показывает, что риск заражения существенно не отличается от такового у персонала клиники. Одна только ПЦР может пропустить многие случаи COVID-19 у онкологических больных, и его следует сочетать с КТ. Инфекция протекает бессимптомно или в большинстве случаев имеет минимальные клинические проявления.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, новообразования, коронавирусная инфекция, факторы риска, массовый скрининг, полимеразная цепная реакция, компьютерная томография

Для цитирования: Волков Н.М., Лебедева М.С., Егоренков В.В., Моисеенко Ф.В., Абдулоева Н.Х., Богданов Ан.А., Тертеров И.Н., Чернобрицева В.В., Валеева Н.Э., Мясникова Е.Б., Навацкая А.С., Богданов А.А., Моисеенко В.М. Комплексное обследование на COVID-19 в Онкологическом центре Санкт-Петербурга. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):109-117. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-109-117>

Волков Никита Михайлович — к.м.н., отделения химиотерапевтического и радиотерапевтического профилей, orcid.org/0000-0002-6232-257X

Лебедева Марина Сергеевна — к.м.н., клинический фармаколог

Егоренков Виталий Викторович — к.м.н., заместитель директора по медицинской части (по хирургической помощи)

Моисеенко Федор Владимирович — д.м.н., онкологическое химиотерапевтическое (противоопухолевой лекарственной терапии) биотерапии отделение, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0003-2544-9042

Абдулоева Нуринисо Хамдулоевна — к.м.н., амбулаторно-консультативное отделение, orcid.org/0000-0001-5236-0241

Богданов Андрей Александрович — м.н.с. научного отдела

Тертеров Иван Николаевич — м.н.с. научного отдела, orcid.org/0000-0002-6731-3875

Чернобрицева Вера Витальевна — к.м.н., отделение ультразвуковой диагностики

Валеева Наталия Эдуардовна — клинико-диагностическая лаборатория

Мясникова Елена Борисовна — к.м.н., врач-эпидемиолог

Навацкая Арина Сергеевна — врач-эпидемиолог

Богданов Алексей Александрович — к.ф.-м.н., заместитель директора по научной работе, orcid.org/0000-0002-7887-4635

Моисеенко Владимир Михайлович — д.м.н., профессор, директор, orcid.org/0000-0003-4807-7915

Comprehensive Screening for COVID-19 at St. Petersburg Oncology Centre

Nikita M. Volkov —
Cand. Sci. (Med.), Departments of Chemotherapy and Radiotherapy,
orcid.org/0000-0002-6232-257X

Marina S. Lebedeva —
Cand. Sci. (Med.), Physician
(clinical pharmacology)

Vitaly V. Egorenkov —
Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Therapy (surgery)

Fedor V. Moiseenko —
Dr. Sci. (Med.), Department of Oncology, Chemotherapy (anticancer drug therapy) and Biotherapy, Department of Oncology,
orcid.org/0000-0003-2544-9042

Nuriniso Kh. Abduloeva —
Cand. Sci. (Med.), Department of Outpatient Counselling,
orcid.org/0000-0001-5236-0241

Andrey A. Bogdanov —
Junior Researcher, Research Department

Ivan N. Terterov —
Junior Researcher, Research Department,
orcid.org/0000-0002-6731-3875

Vera V. Chernobrivceva —
Cand. Sci. (Med.), Department of Ultrasonic Diagnostics

Natalia E. Valeeva —
Clinical Diagnostic Laboratory

Elena B. Myasnikova —
Cand. Sci. (Med.), Physician
(epidemiology)

Arina S. Navatskaya —
Physician (epidemiology)

Alexey A. Bogdanov —
Cand. Sci. (Phys.-Math.), Deputy Director for Science,
orcid.org/0000-0002-7887-4635

Vladimir M. Moiseyenko —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Director,
orcid.org/0000-0003-4807-7915

Nikita M. Volkov^{1,*}, Marina S. Lebedeva¹, Vitaly V. Egorenkov¹, Fedor V. Moiseenko^{1,2}, Nuriniso Kh. Abduloeva¹, Andrey A. Bogdanov¹, Ivan N. Terterov¹, Vera V. Chernobrivceva¹, Natalia E. Valeeva¹, Elena B. Myasnikova¹, Arina S. Navatskaya¹, Alexey A. Bogdanov¹, Vladimir M. Moiseyenko¹

¹ St. Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncologic), St. Petersburg, Russian Federation

² N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation

* Correspondence to: Nikita M. Volkov, e-mail: volkovnm@gmail.com

Abstract

Background. Clinical reports on the coronavirus disease 2019 (COVID-19) suggest its higher incidence and worse outcomes in cancer patients. Considering a rapid pace of the severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic, more data on the risk of contagion and syndrome course is required with this patient group.

Aim. Estimation of the infection rate in cancer patients managed at the Oncology Centre.

Materials and methods. This retrospective study included cancer patients managed at the Oncology Centre between 9 April 2020 and 27 May 2020 and routinely tested for SARS-CoV-2 in polymerase chain reaction (PCR) assays and/or COVID-19 in chest computed tomography (CT).

Results and discussion. A total of 2,628 patients were included in the study, with 119 (4.5 %) confirmed to have COVID-19; 45/119 were PCR-positive, 95/119 had viral pneumonia in CT, 21/119 were positive for both tests. A total of 47.9 % cases were asymptomatic, 11.8 % revealed a mild single-symptom disease. COVID-19 ended in death in 2 (2.5 %) of 80 cases with a known outcome. In PCR results of both patient and staff screening, the virus detection rate was 3.0 % and 2.4 %, respectively ($p = 0.33$).

Conclusion. A COVID-19 screening revealed no significant difference in the risk of contagion between cancer patients and staff of the Oncology Centre. PCR tests may perform false negative for COVID-19 in cancer patients and should be coupled with CT scanning. The infection is asymptomatic or clinically mild in most other cases.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, neoplasms, coronavirus infection, risk factors, mass screening, polymerase chain reaction, computed tomography

For citation: Volkov N.M., Lebedeva M.S., Egorenkov V.V., Moiseenko F.V., Abduloeva N.Kh., Bogdanov An.A., Terterov I.N., Chernobrivceva V.V., Valeeva N.E., Myasnikova E.B., Navatskaya A.S., Bogdanov A.A., Moiseyenko V.M. Comprehensive Screening for COVID-19 at St. Petersburg Oncology Centre. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):109–117. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-109-117>

Введение

В декабре 2019 года в городе Ухань (провинция Хубэй, КНР) произошла вспышка пневмонии, вызванная ранее неизвестным коронавирусом SARS-CoV-2 [1–5]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявила пандемию инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [2]. В России карантинные мероприятия были объявлены с 16 марта 2020 г. Факторами риска тяжелого течения и летальности COVID-19 являются пожилой возраст и хронические патологии (сердечно-сосудистые заболевания, диабет). Риски заражения и течения COVID-19 у онкологических пациентов, для которых вирусные инфекции дыхательных путей являются смертельно опасными [6–9], приобретают первостепенную значимость. Необходимо получить ответы на вопросы: как часто наблюдается коронавирусная инфекция у онкологических больных? какова тяжесть течения? необходим ли онкологическим пациентам дополнительный скрининг на SARS-CoV-2, отличный от проводимого в общей популяции? следует ли отменять и модифицировать проводимую терапию у контактных онкологических пациентов или пациентов с подтвержденной инфекцией? [10] Однозначных ответов на эти вопросы пока нет.

Исходя из вышесказанного, очевидно, что проблема оценки рисков COVID-19 для онкологических пациентов является нерешенной. В настоящей работе впервые проанализирована частота выявления COVID-19 при систематическом обследовании когорты больных злокачественными солидными опухолями, наблюдающихся и проходящих лечение в специализированном онкологическом учреждении.

Материалы и методы

5 марта 2020 года в Санкт-Петербурге был зафиксирован первый случай коронавирусной инфекции. С 16 марта 2020 года в городе были введены карантинные мероприятия, а позже, с 23 марта 2020 года, установлен запрет на плановые госпитализации, посещение медицинских организаций амбулаторного типа, диспансеризацию, вакцинацию. Во время эпидемии коронавируса «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Онкоцентр) продолжал работать в штатном режиме, оказывая специализированную помощь онкологическим пациентам в условиях круглосуточного и дневного стационаров. В случае обнаружения коронавирусной инфекции или при подозрении на нее пациента в соответствии с распоряжением главного санитарного врача направляли в инфекционный или перепрофилированный неинфекционный стационар, имеющий соответствующую лицензию.

С целью обеспечения безопасности пациентов и персонала и предупреждения попадания инфекции SARS-CoV-2 в круглосуточный стационар Онкоцентра в учреждении были предприняты следующие меры.

- Было организовано анкетирование пациентов, включающее вопросы о симптомах, характерных

для коронавирусной инфекции, о контактах за последние 2 недели, пребывании за границей или в других регионах страны. Также все пациенты оповещались заблаговременно о необходимости обращения к врачу по месту жительства при появлении симптомов инфекции.

- Был организован пропускной контроль температуры тела всех посетителей Онкоцентра.

• С 9 апреля 2020 года все пациенты, поступающие в круглосуточный стационар, размещались в карантинной зоне в день госпитализации. Пациентам проводили тестирование мазков из носа и глотки на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР в реальном времени. Исследование проводили, используя наборы реагентов D-5580 «РеалБест РНК SARS-CoV-2» (АО «Вектор-Бест», Россия) согласно инструкции производителя. Измерения проводили на регистрирующих амплификаторах планшетного типа CFX96 (Bio-Rad, США). В случае негативного результата пациента госпитализировали в круглосуточный стационар. При выявлении или подозрении на коронавирусную инфекцию пациентов направляли на амбулаторное обследование и лечение по месту жительства.

• С 27 апреля 2020 года было начато обязательное предгоспитальное выполнение нативной компьютерной томографии (КТ) всем пациентам. Обследование проводилось в соответствии с Временными согласительными методическими рекомендациями Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2) [11]. В случае выявления на КТ изменений, характерных или подозрительных на COVID-19, госпитализацию пациента отменяли, ПЦР-тест в Онкоцентре не проводили, пациента направляли на дообследование и лечение пневмонии по месту жительства.

Также с 9 апреля 2020 года в соответствии с распоряжением главного санитарного врача города было организовано еженедельное исследование мазков из носа и глотки всего персонала клиники на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР в реальном времени. В настоящей работе в анализ были включены все пациенты, которым в период с 9 апреля по 27 мая 2020 года проводили тестирование мазков из носа и глотки на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 и/или КТ грудной клетки. Клинические и демографические данные были получены из электронной медицинской информационной системы для каждого пациента, вошедшего в исследование. Информацию о проведенном ранее противоопухолевом лечении собирали за предшествующий период до 2 месяцев. Течение инфекционного заболевания у больных в случае выявления РНК вируса SARS-CoV-2 и/или пневмонии, подозрительной на COVID-19, прослеживалось не менее 3 недель путем телефонного контакта, анализа медицинской документации или очных консультаций (после выздоровления). Прицельно проводили опрос о проведенном лечении, результатах лабораторных и инструментальных обследований,

Характеристика	n	%
Всего	2628	
Пол		
Мужской	1049	39,9
Женский	1579	60,1
Возраст		
Средний (мин-макс)	60 (0–92)	
< 65 лет	1489	56,7
≥ 65 лет	1139	43,3
Диагноз опухоли (МКБ-10)		
ЗНО органов пищеварения (C15–C26)	604	23
ЗНО молочной железы (C50)	292	11,1
ЗНО женских половых органов (C51–C58)	246	9,4
ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30–C39)	243	9,2
ЗНО мочевых путей (C64–C68)	121	4,6
ЗНО кожи, костей и суставных хрящей, мезотелиальной и мягких тканей (C40–C41, C43–C49)	103	3,9
ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81–C96)	90	3,4
ЗНО мужских половых органов (C60–C63)	71	2,7
ЗНО глаза, головного мозга и других отделов центральной нервной системы (C69–C72)	58	2,2
ЗНО губы, полости рта и глотки (C00–C14)	51	1,9
Другие ЗНО	346	13,2
Доброкачественные новообразования и ЗНО <i>in situ</i>	266	10,2
Диагноз не установлен*	137	5,2
Распространенность опухолевого процесса		
Локализованные опухоли (I–II ст.)	896	34,1
Местнораспространенные опухоли (III ст.)	670	25,5
Диссеминированные опухоли (IV ст.)	659	25,1
Не установлена*, доброкачественные опухоли	403	15,3
Предшествующее лечение в течение последнего месяца		
Химиотерапия	817	31,1
Лучевая терапия	98	3,7
Хирургическое лечение	517	19,7
Специализированное лечение не проводилось	1316	50,1

Примечание. * — пациенты, обследующиеся при подозрении на наличие онкологической патологии или с неопухолевой патологией. ЗНО — злокачественные новообразования.
 Note. * — patients with suspected cancer or non-tumoural morbidity. ЗНО — malignant neoplasms.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в анализ
Table 1. Clinical and demographic patient profile

проведенных в других медицинских учреждениях, о наличии на протяжении заболевания следующих симптомов: лихорадка, слабость, боль в горле, заложенность носа, ринорея, снижение обоняния, потеря вкуса, конъюнктивит, кашель, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, кровохарканье, спутанность сознания, ажитация (тревога, агрессия, возбуждение), сонливость, мышечные боли, головная боль, сердцебиение,

аритмия, снижение/повышение артериального давления, рвота, диарея, кожная сыпь.

Статистический анализ данных проводили, используя программное обеспечение IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM, США).

Результаты

За период с 9 апреля по 27 мая 2020 года были обследованы 2628 пациентов. Клинико-демографические характеристики больных, включенных в анализ, представлены в таблице 1.

Анализ мазков из носа и глотки на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 был проведен у 1514 пациентов. Среди них у 41 пациента тест был выполнен не в диагностической лаборатории Онкоцентра, а в лаборатории по месту жительства после выявления признаков пневмонии по данным КТ. Компьютерная томография легких была выполнена 2301 больному. Совместно ПЦР- и КТ-исследования были выполнены 1187 пациентам (рис. 1).

Наличие РНК вируса SARS-CoV-2 было выявлено методом ПЦР у 34/1514 пациентов. Еще у 11 пациентов с пневмонией, обнаруженной при КТ-исследовании, РНК вируса SARS-CoV-2 была выявлена позже в другом учреждении, причем у 5 из них анализ в диагностической лаборатории нашего Онкоцентра не проводили, а у 6 из них такой анализ был негативным. Таким образом, суммарно у 45/1514 больных наличие коронавируса было подтверждено лабораторно, что составило 3,0 % от всех протестированных пациентов.

Признаки пневмонии при КТ-исследовании грудной клетки были обнаружены у 95/2301 пациентов — 4,1 %. Причем у 21/95 больного с пневмонией было получено подтверждение наличия РНК вируса SARS-CoV-2. У 19 больных с пневмониями данные о результатах ПЦР-теста на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 отсутствуют, так как результат не был получен или тест не проводили (табл. 2).

Важно отметить, что в 55 случаях (46,2 %) инфекция была обнаружена только при выполнении КТ, в то время как лабораторный ПЦР-тест на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 был отрицательным.

Хронология выявления случаев носительства РНК SARS-CoV-2 и/или пневмонии при КТ-исследовании в течение анализируемого периода представлена на рисунке 2. Как показывают линии тренда, число выявляемых случаев, трактуемых как подтвержденная коронавирусная инфекция, подозрение на нее или носительство вируса SARS-CoV-2, постепенно возрастало к окончанию анализируемого периода.

Значительный всплеск выявления новых случаев COVID-19, наблюдающийся на диаграмме 8 мая 2020 года, отражает вспышку внутрибольничного распространения инфекции, произошедшую в стационарном отделении радиологии. Среди госпитализированных на тот момент 45 пациентов при КТ-исследовании и проведении лабораторного ПЦР-теста на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 был обнаружен 31 случай инфекции, причем только в 9 случаях выявление пневмонии сопровождалось положительным результатом

ПЦР-теста, тогда как у 11 больных был установлен диагноз пневмонии, а лабораторный ПЦР-анализ оказался отрицательным. Еще 11 пациентов оказались носителями вируса по данным лабораторного ПЦР-анализа, а клинические проявления инфекции и рентгенологическая картина пневмонии отсутствовали.

Нами был проведен анализ связи клинических и демографических факторов с вероятностью выявления РНК вируса SARS-CoV-2 и/или пневмонии (табл. 3).

Из результатов анализа видно, что шансы выявления COVID-19 у больных, получавших лучевое лечение, выше, чем у остальных, тогда как у больных, подвергнутых хирургическому вмешательству, наоборот, ниже. Кроме того, частота выявления инфекции у больных с опухолями головного мозга и опухолями головы и шеи численно оказалась выше. Другие рассмотренные факторы не имели существенного предиктивного значения для вероятности выявления носительства коронавируса или заболевания COVID-19.

Важно отметить, что на момент проведения обследования, в результате которого у пациента была выявлена пневмония и/или наличие РНК вируса SARS-CoV-2, клинические симптомы вирусной инфекции присутствовали только у 7 из 119 пациентов (5,9 %).

Информацию о дальнейшем течении заболевания или носительства вируса удалось получить для 116 из 119 пациентов, полные данные о симптомах — для 115. При активном опросе те или иные симптомы, характерные для COVID-19, за период наблюдения от момента выявления носительства вируса и/или пневмонии отметили 48,7 % больных, причем 11,8 % отметили наличие только одного симптома, что говорит об отсутствии развернутой клинической картины заболевания. Важно, что у 47,9 % носительство вируса SARS-CoV-2 и/или пневмония протекали бессимптомно (табл. 4).

По данным опроса пациентов и согласно медицинским записям о переводах в другие стационары 40 больных были госпитализированы по поводу инфекции или носительства коронавируса, в первую очередь на основании директив главного санитарного врача города.

На момент проведения анализа 77 (64,7 %) пациентов были выписаны с больничного листа и сочтены здоровыми по инфекционной патологии, 32 (26,9 %) пациента продолжали наблюдаться и/или получать лечение в стационаре или на дому. Из пациентов, у которых были выявлены РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР и/или вирусная пневмония по данным КТ-исследования, 3 пациента погибли. Один из них — пациент мужского пола 67 лет с диагнозом мелкоячеистого рака легкого с множественными метастазами в головном мозге, перенесший наружное вентрикулярное дренирование, трепанацию черепа, микрохирургическое удаление метастатического очага в левой гемисфере мозжечка. Пациент получил 8 сеансов лучевой терапии по 3 Гр на весь объем головного мозга (СОД = 24 Гр). 09.05.2020 г. по данным ПЦР выявлено носительство SARS-CoV-2, по данным КТ грудной клетки признаков пневмонии не обнаружено. 10.05.2020 г. пациент был госпитализирован в инфекционный стационар, где 19.05.2020 г. скончался. Согласно

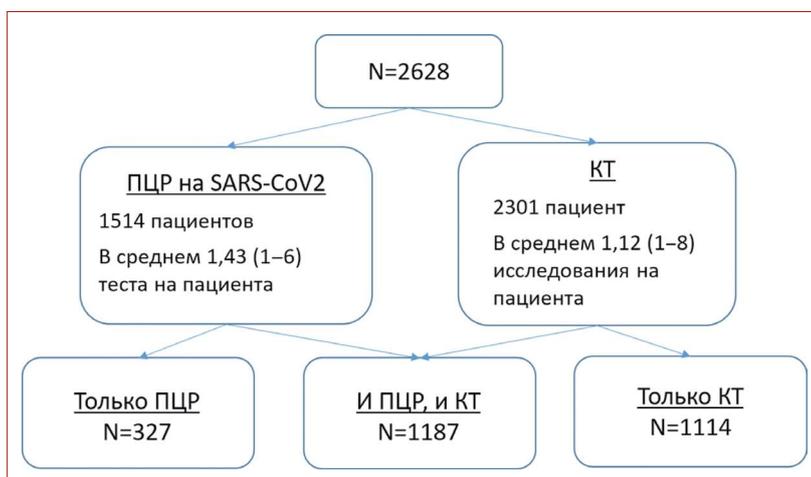


Рисунок 1. Число обследованных пациентов и схема разделения по методам обследования
Figure 1. Number of patients and selective examination scheme

патологоанатомическому заключению установлена причина смерти — пневмония.

В двух других случаях лабораторного подтверждения коронавирусной инфекции на момент постановки диагноза не было, но была отмечена высокая вероятность заболевания COVID-19 по данным КТ-исследования. Пациентка 48 лет с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой с поражением глоточного кольца и шейных лимфоузлов, у которой 08.04.2020 г. были выявлены признаки двусторонней пневмонии с высокой вероятностью COVID-19, 10.04.2020 г. была госпитализирована в инфекционный стационар, где позже (дата неизвестна) коронавирусная инфекция была подтверждена лабораторно. Пациентка погибла 27.05.2020 г. от пневмонии. Противоопухолевого лечения больная не получала.

У третьей пациентки 60 лет с неверифицированной опухолью головного мозга и миеломной болезнью с 2012 г. признаки двусторонней пневмонии с высокой вероятностью COVID-19 были выявлены 17.05.2020 г.

Анализ мазков из носа и глотки на РНК SARS-CoV-2					
		Отрицательный	Положительный	Нет данных*	Всего
Нет пневмонии	n	–	21	–	21
	%		17,6 %		17,6 %
КТ Пневмония	n	55	21	19	95
	%	46,2 %	17,6 %	16,0 %	79,8 %
Нет данных*	n	–	3	–	3
	%		2,5 %		2,5 %
Всего	n	55	45	19	119
	%	46,2 %	37,8 %	16,0 %	100,0 %

Примечание. * — исследование не выполнялось или результат недоступен.
Note. * — no screening or result unavailable.

Таблица 2. Результаты лабораторного и рентгенологического обследований у пациентов с выявленным или подозреваемым COVID-19

Table 2. Laboratory and X-ray metrics in patients with confirmed or suspected COVID-19

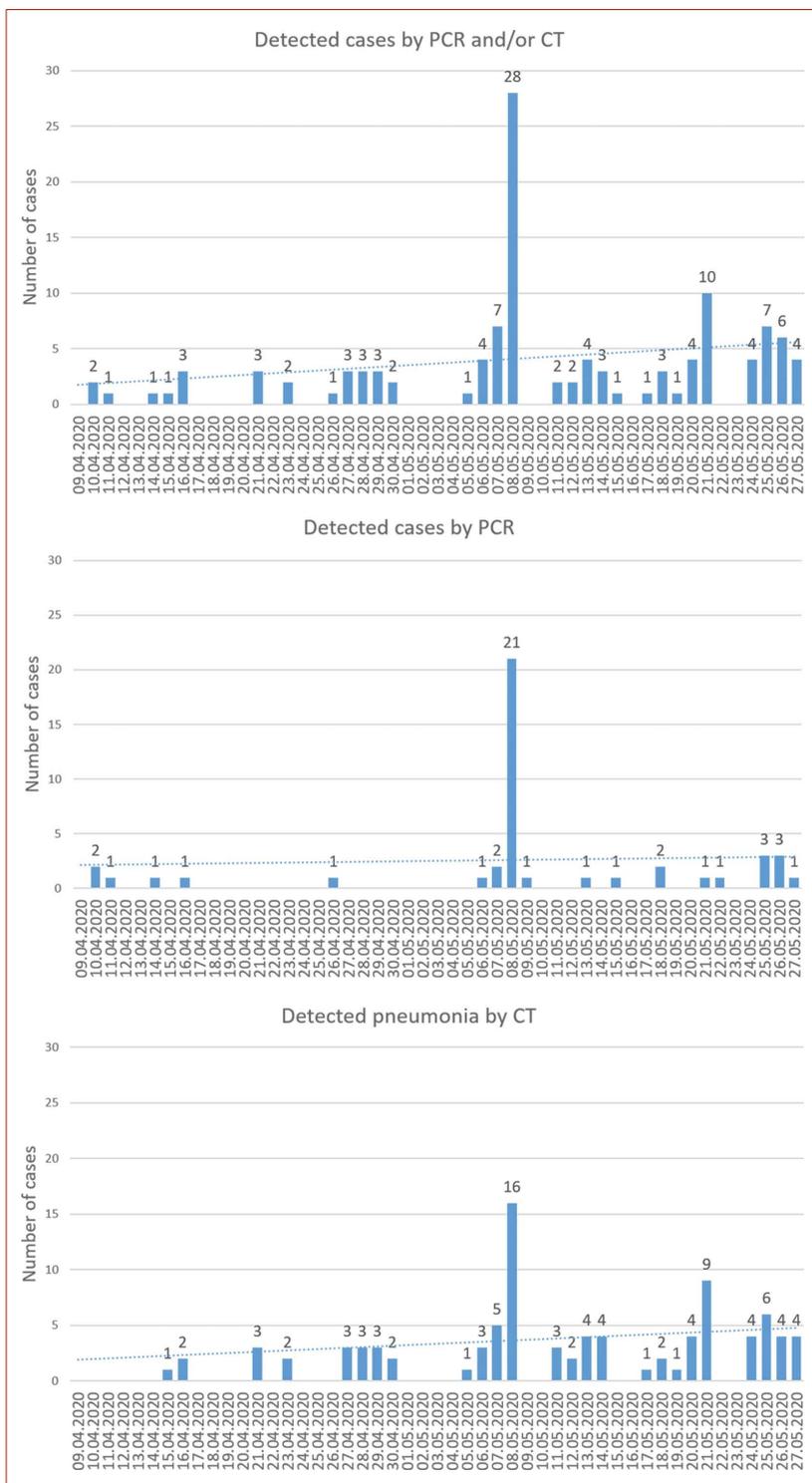


Рисунок 2. Хронология выявления случаев носительства РНК вируса SARS-CoV-2 и/или пневмоний в анализируемый период 09.04.2020–27.05.2020. Пунктиром обозначены линии тренда
Figure 2. Positive detections of SARS-CoV-2 RNA and/or pneumonia during survey period of 09.04.2020–27.05.2020. Dotted are trendlines

ПЦР-тест на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 не выполнялся. Известно о смерти пациентки от отека мозга со слов родственников.

Таким образом, инфекционный процесс стал причиной смерти у 2 пациентов (2,5 % от случаев с известным исходом заболевания, $n = 80$).

Также за анализируемый период было проведено тестирование на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 всех сотрудников учреждения ($n = 1307$), был выявлен 31 случай носительства РНК вируса SARS-CoV-2 или заболевания COVID-19 с клиническими проявлениями, что составило 2,4 % от обследованных. Помимо этого, отмечено 7 случаев пневмоний, выявленных при обследовании по поводу симптомов инфекции, без ПЦР-лабораторного подтверждения наличия РНК вируса SARS-CoV-2. То есть суммарно среди сотрудников было зарегистрировано 38 случаев (2,9 %) подтвержденного или подозреваемого заражения вирусом SARS-CoV-2. При сравнении показателей среди пациентов и сотрудников частота выявления наличия РНК вируса SARS-CoV-2 среди протестированных статистически значимо не отличалась (3,0 % против 2,4 %, $p = 0,326$). В то же время частота выявления РНК вируса и/или пневмонии среди пациентов оказалась достоверно выше (4,5 % против 2,9 %, $p = 0,014$).

Обсуждение

В нашем Онкоцентре всего за рассматриваемый период с 9 апреля по 27 мая 2020 года было выявлено 119 случаев положительных лабораторных тестов на возбудителя COVID-19 и/или пневмоний, соответствующих по рентгенологической картине коронавирусной инфекции, что составило 4,5 % от 2628 обследованных пациентов. Как следует из опубликованных работ, онкологические пациенты могут иметь более высокий риск заражения и худший прогноз по сравнению с общей популяцией. Однако в исследованиях была использована ограниченная клиническая информация. Так, в исследовании Zhang et al. выделили 28 онкологических пациентов среди 1276 пациентов с COVID-19, проходящих терапию в 3 больницах Уханя в период с января по февраль 2020 г. [12]. В пересчете на китайскую популяцию количество заболевших COVID-19 пациентов, имевших онкологический диагноз, было в 1,7 раза выше по сравнению с имеющими онкологический диагноз среди всего населения КНР [10, 13]. Также в данном исследовании впервые была дана оценка смертности от COVID-19 среди онкологических пациентов (28,6 %), которая была более чем в 10 раз выше, чем опубликованная для всех пациентов с COVID-19 в Китае [10, 14]. Было показано существенное увеличение риска тяжелого течения и смерти (отношение рисков $HR > 4$), если последнее противоопухолевое лечение (химиотерапия, радиотерапия, иммунотерапия) проводилось в период до 14 дней включительно до момента постановки диагноза COVID-19. Кроме этого был выявлен высокий процент инфицированных SARS-CoV-2, уже находившихся в больнице для проведения противоопухолевой терапии (28,6 %), что могло говорить в пользу повышенного риска заражения для данной группы. Однако приведенные результаты для КНР, как это отмечено в работе Oh [10], вероятно, не могут быть

экстраполированы на остальные страны, имеющие другую эпидемиологическую онкологическую ситуацию и онкологическую практику. В работе Miyashita et al. [15], опубликованной в апреле 2020 года, были проанализированы электронные медицинские записи пациентов, вошедшие в Систему здравоохранения Mount Sinai Нью-Йорка (США) в период с 1 марта по 6 апреля 2020 года. Из 5688 пациентов с COVID-19 было выявлено 334 пациента (6 %), имеющих солидные опухоли разных локализаций. Онкологические пациенты были интубированы чаще (относительный риск $RR > 1,8$), однако уровень смертности существенно не отличался от основной популяции.

В нашем учреждении частота выявления РНК SARS-CoV-2 и/или пневмонии за исследуемый период оказалась выше среди пациентов по сравнению с персоналом клиники (4,5 % против 2,9 %, $p = 0,014$). Однако следует отметить, что среди персонала проводили только ПЦР-лабораторный скрининг инфекции, а КТ-исследования выполняли исключительно в случае развития симптомов, характерных для COVID-19. Поэтому данное сопоставление не является в полной мере корректным. В то же время, если опираться только на данные ПЦР-тестирования на наличие РНК вируса SARS-CoV-2, которое применялось для скрининга как пациентов, так и сотрудников, частота выявления вируса среди протестированных составила 3,0 и 2,4 % соответственно ($p = 0,326$). Таким образом, можно заключить, что существенного повышения риска заражения коронавирусом, по крайней мере по сравнению с персоналом медицинского учреждения, у пациентов с онкологическими заболеваниями не наблюдалось.

Согласно официальной статистике лабораторных обследований населения Российской Федерации из 9 142 500 тестов, проведенных в период нашего исследования, 386 443 оказались положительными (4,2 %) [16]. Таким образом, можно заключить, что частота выявления вируса SARS-CoV-2 среди пациентов Онкоцентра не превышает среднюю частоту выявления в общей популяции Российской Федерации.

В подавляющем большинстве случаев (94,1 %) заболевание COVID-19 было выявлено при отсутствии симптомов, позволявших заподозрить инфекционную патологию. При этом у 74 (62,2 %) пациентов диагноз был установлен только на основании выявления вирусной пневмонии при КТ-исследовании, тогда как ПЦР-тест на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 был негативным ($n = 55$; 46,2 %) или данные теста не удалось получить ($n = 19$; 16,0 %). Можно предположить, что на поздних этапах развития заболевания, когда рентгенологически уже определяется вирусное поражение легочной ткани, выявление SARS-CoV-2 путем ПЦР-анализа материала мазков из носа и глотки становится неинформативным. Следовательно, полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что скрининг пациентов, поступающих в стационар, только лабораторным методом не позволяет адекватно обеспечить предотвращение заноса и внутрибольничного распространения инфекции, а также предупредить проведение потенциально

Фактор	Отношение шансов	Значимость	
Пол (женский)	1,14 (0,78–1,67)	0,502	
Проведенное в течение последних 2 мес. лечение			
Химиотерапия	0,77 (0,51–1,17)	0,224	
Лучевая терапия	15,28 (9,56–24,42)	< 0,0001	
Хирургическое лечение	0,53 (0,30–0,94)	0,026	
Возраст ≥ 65 лет	1,13 (0,78–1,63)	0,517	
Диссеминированный опухолевый процесс	0,79 (0,50–1,23)	0,295	
Диагноз	Всего пациентов	Число выявленных случаев COVID-19	% выявленных случаев в подгруппе
ЗНО органов пищеварения (C15–C26)	604	27	4,5
ЗНО молочной железы (C50)	292	18	6,2
ЗНО женских половых органов (C51–C58)	246	8	3,3
ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30–C39)	243	14	5,8
ЗНО мочевых путей (C64–C68)	121	4	3,3
ЗНО кожи, костей и суставных хрящей, мезотелиальной и мягких тканей (C40–C41, C43–C49)	103	2	1,9
ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81–C96)	90	6	6,7
ЗНО мужских половых органов (C60–C63)	71	4	5,6
ЗНО глаза, головного мозга и других отделов центральной нервной системы (C69–C72)	58	5	8,6
ЗНО губы, полости рта и глотки (C00–C14)	51	6	11,8
Другое	749	25	3,3

Таблица 3. Шансы выявления COVID-19 в зависимости от клинико-демографических характеристик
Table 3. Odds of COVID-19 detection depending on clinical and demographic profile

опасного противоопухолевого лечения у инфицированных вирусом SARS-CoV-2 больных.

В результате проведенного анализа в исследованной нами группе частота выявления COVID-19 у больных, получавших лучевую терапию, у пациентов с опухолями головного мозга и опухолями головы и шеи оказалась выше, чем у остальных. Однако этот дисбаланс, с нашей точки зрения, может быть объяснен тем, что 31 пациент был инфицирован в результате внутрибольничного распространения инфекции в отделении радиологии, где большую часть контингента составляли пациенты с указанными диагнозами и все они получали лучевое лечение. В данном случае факторами риска инфицирования следует считать не биологические особенности пациентов и проводимого лечения, а длительность госпитализации и пересечение потоков стационарных и амбулаторных пациентов

	Число пациентов (n = 119)	%
Клинические проявления заболевания		
Бессимптомно	57	47,9
Есть симптомы	58	48,7
Только 1 симптом	14	11,8
Слабость	35	29,4
Лихорадка	24	20,2
37–38 °С	19	16,0
> 38 °С	5	4,2
Кашель	26	21,8
Одышка	17	14,3
Ощущение заложенности в грудной клетке	14	11,8
Заложенность носа	13	10,9
Снижение обоняния	12	10,1
Сонливость	12	10,1
Головная боль	10	8,4
Потеря вкуса	8	6,7
Мышечные боли	8	6,7
Снижение/повышение артериального давления	8	6,7
Ринорея	6	5,0
Боль в горле	5	4,2
Сердцебиение	5	4,2
Спутанность сознания	4	3,4
Диарея	2	1,7
Ажитация (тревога, агрессия, возбуждение)	1	0,8
Рвота	1	0,8
Кожная сыпь	1	0,8
Лечение по поводу COVID-19 и/или пневмонии		
Стационарное лечение	40	33,6
Получали медикаментозную терапию	71	59,7
Исходы		
Выздоровление	77	64,7
Продолжает лечение/наблюдение по поводу инфекции	32	26,9
Смерть	3	2,5
Неизвестно	3	2,5

Таблица 4. Характеристики течения инфекционного заболевания
Table 4. Infection course description

в лучевой блоке Онкоцентра при проведении сеансов лечения. Помимо указанных причин, нам не удалось выявить каких-либо других значимых факторов, связанных с характером и распространенностью онкологического заболевания, а также демографических и клинических характеристик, влияющих на вероятность выявления заболевания COVID-19 у пациентов нашего Онкоцентра.

В 47,9 % случаев инфекция COVID-19 протекала у пациентов бессимптомно, еще у 11,8 % — в легкой форме с развитием только одного из характерных симптомов заболевания. Учитывая, что само онкологическое заболевание может сопровождаться манифестацией разнообразных симптомов, а сведения о проявлениях инфекции собирались в процессе предметного опроса пациентов согласно списку характерных симптоматических проявлений COVID-19, можно предположить, что некоторые симптомы, репортированные пациентами как проявления инфекции, на самом деле не имели отношения к ней.

Летальность среди пациентов, у которых диагностирован COVID-19, в нашем анализе составила 2,5 % (3 пациента). Причем только в 2 случаях причиной смерти признана инфекция (2,5 % от случаев с известным исходом заболевания). Эта цифра соответствует средней летальности в стране согласно официальным данным от 29 мая 2020 года [16] — 4374 летальных исхода из 163 631 законченного случая (2,7 %).

Заключение

Наше исследование обладает некоторыми ограничениями. Так как с марта 2020 года проводится информирование пациентов о симптомах коронавирусной инфекции и необходимости лечения по месту жительства при их возникновении, мы не можем исключить, что пациенты с развернутой клинической картиной заболевания не обращались в Онкоцентр, а проходили обследование и лечение в других медицинских учреждениях. Таким образом, заболеваемость COVID-19 среди онкологических больных, выявленная в нашей работе, а также тяжесть течения инфекции и летальность могут быть заниженными.

Тем не менее полученные данные позволяют утверждать, что риск заболевания и неблагоприятного исхода COVID-19 у онкологических больных не имеет существенных отличий от таковых в общей популяции, инфекция в большей части случаев протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями. Нет убедительных оснований для отказа от проведения противоопухолевого лечения у больных опухолями при негативных тестах на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 и отсутствии признаков пневмонии по данным КТ-исследования.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- 2 WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. [cited 2021 Feb 13]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- 3 Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L., et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with

- covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985
- 4 Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
 - 5 Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 - 6 Hijano D.R., Maron G., Hayden R.T. Respiratory viral infections in patients with cancer or undergoing hematopoietic cell transplant. *Front Microbiol*. 2018;9:3097. DOI: 10.3389/fmicb.2018.03097
 - 7 von Lilienfeld-Toal M., Berger A., Christopheit M., Hentrich M., Heusel C.P., Kalkreuth J., et al. Community acquired respiratory virus infections in cancer patients—guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology. *Eur J Cancer*. 2016;67:200–12. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.08.015
 - 8 von Lilienfeld-Toal M., Vehreschild J.J., Cornely O., Pagano L., Compagno F., Hirsch H.H., et al. Frequently asked questions regarding SARS-CoV-2 in cancer patients—recommendations for clinicians caring for patients with malignant diseases. *Leukemia*. 2020;34(6):1487–94. DOI: 10.1038/s41375-020-0832-y
 - 9 Hicks K.L., Chemaly R.F., Kontoyiannis D.P. Common community respiratory viruses in patients with cancer. *Cancer*. 2003;97(10):2576–87. DOI: 10.1002/cncr.11353
 - 10 Oh W.K. COVID-19 infection in cancer patients: early observations and unanswered questions. *Ann Oncol*. 2020;31(7):838–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.297
 - 11 Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митков В.В. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОПР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2). *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020;101(2):72–89. DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89
 - 12 Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R., et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020;31(7):894–901. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296
 - 13 Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Pineros M., et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018.
 - 14 Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
 - 15 Miyashita H., Mikami T., Chopra N., Yamada T., Chernyavsky S., Rizk D., et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1088–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.006
 - 16 Отчеты Коммуникационного центра Правительства РФ по ситуации с коронавирусом. URL: <https://stopcoronavirus.rf/info/ofdoc/reports/> (дата обращения: 08.07.2020).
 - 2 WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. [cited 2021 Feb 13]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
 - 3 Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L., et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985
 - 4 Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
 - 5 Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 - 6 Hijano D.R., Maron G., Hayden R.T. Respiratory viral infections in patients with cancer or undergoing hematopoietic cell transplant. *Front Microbiol*. 2018;9:3097. DOI: 10.3389/fmicb.2018.03097
 - 7 von Lilienfeld-Toal M., Berger A., Christopheit M., Hentrich M., Heusel C.P., Kalkreuth J., et al. Community acquired respiratory virus infections in cancer patients—guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology. *Eur J Cancer*. 2016;67:200–12. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.08.015
 - 8 von Lilienfeld-Toal M., Vehreschild J.J., Cornely O., Pagano L., Compagno F., Hirsch H.H., et al. Frequently asked questions regarding SARS-CoV-2 in cancer patients—recommendations for clinicians caring for patients with malignant diseases. *Leukemia*. 2020;34(6):1487–94. DOI: 10.1038/s41375-020-0832-y
 - 9 Hicks K.L., Chemaly R.F., Kontoyiannis D.P. Common community respiratory viruses in patients with cancer. *Cancer*. 2003;97(10):2576–87. DOI: 10.1002/cncr.11353
 - 10 Oh W.K. COVID-19 infection in cancer patients: early observations and unanswered questions. *Ann Oncol*. 2020;31(7):838–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.297
 - 11 Sinitsyn V.E., Tyurin I.E., Mitkov V.V. Consensus Guidelines of Russian Society of Radiology (RSR) and Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) "Role of imaging (X-ray, CT and US) in diagnosis of COVID-19 pneumonia" (version 2). *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2020;101(2):72–89 (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89
 - 12 Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R., et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020;31(7):894–901. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296
 - 13 Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Pineros M., et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018.
 - 14 Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
 - 15 Miyashita H., Mikami T., Chopra N., Yamada T., Chernyavsky S., Rizk D., et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1088–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.006
 - 16 Reports of the Communication Center of the Government of the Russian Federation on the situation with the coronavirus [cited 2020 July 08]. Available from: <http://stopcoronavirus.ru/info/ofdoc/reports/> (assessed: 08.07.2020) (In Russ.).

References

- 1 Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-118-124>

Перспективное сравнительное исследование частоты синхронных первично-множественных меланом у больных с солитарной меланомой

Егоренков Виталий Викторович — к.м.н., заместитель директора по медицинской части (по хирургической помощи), orcid.org/0000-0002-6232-257X

Моисеенко Федор Владимирович — д.м.н., профессор, онкологическое химиотерапевтическое (противоопухолевое лекарственное лечение) биотерапии отделение, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0003-2544-9042

Волков Никита Михайлович — к.м.н., отделения химиотерапевтического и радиотерапевтического профилей, orcid.org/0000-0002-6232-257X

Молчанов Максим Сергеевич — отделение кожи, костей и мягких тканей

Равкина Мария Сергеевна — отделение кожи, костей и мягких тканей

Абдулова Нуринисо Хамдуллоевна — к.м.н., амбулаторно-консультативное отделение, orcid.org/0000-0001-5236-0241

Линец Алла Владимировна — консультативно-диагностическое отделение микологической клиники

Хайрутдинов Владислав Ринатович — д.м.н., доцент, кафедра и клиника кожных и венерических болезней

Аксенов Михаил Сергеевич — отделение кожи, костей и мягких тканей

Моисеенко Владимир Михайлович — д.м.н., профессор, директор, orcid.org/0000-0003-4807-7915

В.В. Егоренков¹, Ф.В. Моисеенко^{1,2,4,*}, Н.М. Волков¹, М.С. Молчанов¹, М.С. Равкина¹, Н.Х. Абдулова¹, А.В. Линец², В.Р. Хайрутдинов³, М.С. Аксенов¹, В.М. Моисеенко¹

¹ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Россия, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Россия, Санкт-Петербург

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Россия, Санкт-Петербург

* **Контакты:** Моисеенко Федор Владимирович, e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Аннотация

Введение. В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественной меланомой кожи. В то же время совершенствование системных методов лечения существенно повышает продолжительность жизни пациентов с местнораспространенным или диссеминированным заболеванием. На этом фоне более высокий риск возникновения повторных меланоцитарных образований кожи является существенной проблемой, требующей дополнительного внимания и контроля.

Цель. Сравнительное исследование частоты синхронных первично-множественных меланом у больных с солитарной меланомой и больных с другими операбельными солидными опухолями.

Материалы и методы. В исследование были включены 289 больных с подозрением на злокачественную пигментную меланому кожи. Определение больных в группы для выполнения процедур исследования производилось на основании наличия первичной меланомы кожи и возможности ее хирургического радикального удаления. Больные с наличием операбельной меланомы учитывались в экспериментальной группе, больные с другими солидными опухолями — в контрольной.

Результаты и обсуждение. За исследуемый период в работу были включены 289 пациентов, из которых 148 вошли в экспериментальную группу и 141 — в контрольную. У 148 пациентов, включенных в исследуемую группу, было выявлено 112 злокачественных пигментных меланом кожи, при этом в контрольной группе ни у одного из пациентов меланомы выявлены не были.

При статистическом анализе различий в клинических характеристиках между группой с одной и несколькими меланомами методом хи-квадрат обращает на себя внимание то, что первые меланомы, по поводу которых больной обратился за медицинской помощью, были несколько более распространенными у больных с наличием синхронных опухолей (30 % pT4 — $p = 0,007$).

Заключение. Таким образом, выявленная частота второй меланомы в экспериментальной группе 10 % и в контрольной группе 0 % позволила доказать альтернативную гипотезу о более высокой частоте вновь выявленных меланом у больных с однократно установленным диагнозом «меланома» относительно прочих пациентов с солидными злокачественными опухолями.

Ключевые слова: меланома кожи, солидные опухоли, первично-множественные новообразования, рецидив, проспективные исследования, заболеваемость

Для цитирования: Егоренков В.В., Моисеенко Ф.В., Волков Н.М., Молчанов М.С., Равкина М.С., Абдулова Н.Х., Линец А.В., Хайрутдинов В.Р., Аксенов М.С., Моисеенко В.М. Перспективное сравнительное исследование частоты синхронных первично-множественных меланом у больных с солитарной меланомой. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):118–124. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-118-124>

Incidence of Synchronous Multiple Primary Melanoma in Patients with Solitary Melanoma: a Prospective Comparative Study

Vitaly V. Egorenkov¹, Fedor V. Moiseenko^{1,2,4,*}, Nikita M. Volkov¹, Maksim S. Molchanov¹, Mariya S. Ravkina¹, Nuriniso Kh. Abduloeva¹, Alla V. Linets², Vladislav R. Khairutdinov³, Mikhail S. Aksenov¹, Vladimir M. Moiseyenko¹

¹ St. Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncologic), St. Petersburg, Russian Federation

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation

* **Correspondence to:** Fedor V. Moiseenko, e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Abstract

Background. Malignant melanoma is steadily exaggerating over the recent decades. Nonetheless, improved systemic therapies have substantially increased life expectancy in patients with a locally advanced or disseminated disease. Higher incidence recurrent melanocytic skin lesions become essentially problematic and require more attention and control.

Aim. Cross-survey on the incidence of synchronous multiple primary melanomas in patients with solitary melanoma and those with other operable solid tumours.

Materials and methods. A total of 289 patients with suspected malignant pigmented skin melanoma were included in the survey. Patients were divided in two cohorts by the presence of primary skin melanoma and its tractability for radical excision. Patients with operable melanoma comprised the study cohort, and those with other solid tumours were the control.

Results and discussion. The survey covered 289 patients, with 148 in the study and 141 in the control cohort. The study 148 patients revealed 112 malignant pigmented melanomas, but none in the control cohort. A chi-square statistical analysis of clinical values in single and multiple melanoma cases showed a slightly higher prevalence of first-visit melanomas in patients with synchronous tumours (30% pT4 — $p = 0.007$).

Conclusion. The observed 10% rate of second melanoma in the study cohort and a zero melanoma incidence in the control support the alternative hypothesis of a higher rate of newly detected melanomas in primarily diagnosed melanoma patients vs. those with solid tumours.

Keywords: skin melanoma, solid tumours, multiple primary neoplasms, recurrence, prospective studies, incidence

For citation: Egorenkov V.V., Moiseenko F.V., Volkov N.M., Molchanov M.S., Ravkina M.S., Abduloeva N.Kh., Linets A.V., Khairutdinov V.R., Aksenov M.S., Moiseyenko V.M. Incidence of Synchronous Multiple Primary Melanoma in Patients with Solitary Melanoma: a Prospective Comparative Study. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):118–124. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-118-124>

Vitaly V. Egorenkov —
Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Therapy (surgery),
orcid.org/0000-0002-6232-257X

Fedor V. Moiseenko —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology, Chemotherapy (anticancer drug therapy) and Biotherapy, Department of Oncology,
orcid.org/0000-0003-2544-9042

Nikita M. Volkov —
Cand. Sci. (Med.), Departments of Chemotherapy and Radiotherapy,
orcid.org/0000-0002-6232-257X

Maksim S. Molchanov —
Department of Skin, Bone and Soft Tissue

Mariya S. Ravkina —
Department of Skin, Bone and Soft Tissue

Nuriniso Kh. Abduloeva —
Cand. Sci. (Med.), Department of Outpatient Counselling,
orcid.org/0000-0001-5236-0241

Alla V. Linets —
Counselling and Diagnostic Unit, Mycology Clinic

Vladislav R. Khairutdinov —
Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department and Clinic of Skin and Venereal Diseases

Mikhail S. Aksenov —
Department of Skin, Bone and Soft Tissue

Vladimir M. Moiseyenko —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Director,
orcid.org/0000-0003-4807-7915

Введение

Ввиду возросшей доступности и популярности летнего отдыха в регионах с принципиально другим климатом и степенью инсоляции на протяжении последних десятилетий наблюдается неуклонный рост числа случаев злокачественной меланомы кожи (ЗМК). С другой стороны, успехи в лекарственной терапии, достигаемые при применении ингибиторов иммунных контрольных точек и таргетных анти-BRAF препаратов, позволяют существенно изменить выживаемость больных с метастазными и диссеминированными стадиями болезни. Наблюдения последнего времени говорят о возможно более высокой вероятности возникновения повторной первичной меланомы кожи у пациентов, ранее излеченных от этой болезни, по сравнению с базовым риском меланомы в популяции [1, 2].

Так, в литературе встречается принципиально различная частота вторичных первично-множественных меланом — от 0,2 до 10 %, что, видимо, связано с применением различных критериев, а также сроков и интенсивности наблюдения [1, 3–5]. В качестве примера можно привести одно из самых крупных исследований, включившее 15 000 пациентов с меланомой кожи в период 1996–2011 гг. Все больные проживали в регионах США с относительно высоким уровнем инсоляции: на севере штата Калифорния [6–13]. Частота вторых меланом в этой работе составила 7,3 % (1122/15 448), в то же время у 1 % всех больных с меланомой и 15,3 % больных с двумя первичными меланомами была выявлена третья опухоль. Любопытно, что среднее время от выявления первой опухоли до второй составило 3,83 года, а от второй до третьей — 2,78 года. Важно отметить, что вторые опухоли имели более ранние стадии и меньшую толщину по Бреслоу при сравнении с первичными: 0,83 мм против 1,05 мм.

Отдельного внимания заслуживает затронутый в этой и подобных работах вопрос о риске выявления повторной меланомы в зависимости от срока после удаления первичной опухоли. По данным большинства исследований, наибольшая вероятность выявления повторных образований кожи наблюдается в течение первых 2 лет после удаления первой меланомы — около 2 %, а затем снижается и остается относительно постоянной на протяжении последующих 20 лет — 0,6 % (6,01 на 1000 человек) [9–14]. В одном из последних исследований, посвященных изучению выживаемости больных с множественными первичными пигментными образованиями кожи, было показано, что длительность интервала между выявлением первой и второй опухоли менее 5 лет определяет наибольшие показатели смертности, связанные с меланомой [15]. При этом у больных с длительностью интервала более 5 лет риск смерти от меланомы соответствовал таковому для больных с единичным образованием. Данные наблюдения подчеркивают значимость тщательного и скрупулезного скрининга больных с единичными пигментными образованиями кожи на наличие других меланом как на момент установления первичного диагноза, так и в течение определенного периода после радикального лечения.

Материалы и методы

Целью работы было определить частоту вторых синхронных меланом у больных с гистологически верифицированным диагнозом меланомы. Участие в исследовании предлагалось пациентам отделения опухолей кожи, костей и мягких тканей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». Включение производилось после подписания информированного согласия на проведение тотального осмотра кожных покровов, сиаскопического исследования в случае наличия подозрения на ЗМК, при этом до включения открытым образом больные определялись в две группы: при наличии операбельной меланомы — в экспериментальную группу, больные с другими солидными опухолями, кроме ЗМК, — в контрольную.

Первичной конечной точкой, принятой для сравнения групп пациентов, включенных в работу, была выбрана частота выявления второй ЗМК в экспериментальной группе и частота первичной ЗМК в контрольной. Статистическая гипотеза, сформированная для расчета требуемой выборки пациентов, была основана на литературных данных о встречаемости меланомы в общей популяции — 0,01 ($p_0 = 0,01$). Известно, что вероятность выявления второй меланомы у больных с одной спорадической меланомой составляет от 0,2 до 10 %. Нами была выбрана частота 7 % ($p_{11} = 0,07$). При ошибке первого рода альфа, равной 5 %, и мощности, равной 90 %, необходимо включение 101 пациента в каждую группу.

У больных, включенных в исследование, проводился тотальный осмотр кожных покровов. В случае выявления подозрительных образований производился их визуальный осмотр с описанием границ, размеров образования, характера накопления пигмента, наличия или отсутствия ulcerации на образовании; дерматоскопия и сиаскопия подозрительных образований; хирургическое удаление подозрительных на злокачественную природу образований с последующим плановым гистологическим исследованием.

Тотальный осмотр кожных покровов производился согласно методике, предложенной ранее. Так, во время осмотра больной располагался при дневном или достаточном искусственном освещении на медицинской кушетке, в положении сначала лежа на животе, затем на спине. Визуальная оценка кожных покровов и пальпация образований производилась в следующем порядке:

- кисти руки и стопы с обязательным осмотром ногтевых пластинок;
- кожа головы, в том числе ее волосистой части, шея, поверхность за ушами, уши;
- задняя поверхность верхней и нижней частей туловища; задние бедренные и икроножные поверхности нижних конечностей;
- передняя поверхность туловища; передние бедренные, коленные и голенные поверхности нижних конечностей;
- поверхность лица: веки, склеры, слизистая оболочка рта;
- половые органы (последние исследуются тщательно в перчатках).

Обнаруженные при общем осмотре образования оценивались макроскопически и классифицировались с целью последующего дополнительного изучения на доброкачественные, требующие дополнительного наблюдения, и требующие эксцизии для гистологического исследования.

В случае определения выявленного образования, требующего гистологической верификации, последняя производилась методом эксцизионной биопсии по стандартной методике. Полученные при биопсии образцы гистологического материала направлялись для морфологического исследования в рутинном порядке.

Результаты и обсуждение

За исследуемый период на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» в исследование были включены 338 больных с подозрением на злокачественную пигментную меланому кожи. В ходе первичного клинического осмотра диагноз меланокитарной опухоли кожи был снят клинически у 40/338. В окончательный анализ были включены данные 289 пациентов, из которых 148 попали в экспериментальную группу и 141 — в контрольную. Характеристика образований кожи, выявленных в исследовании, представлена в таблице 1.

На основании первичного диагноза больные были разделены на две группы: исследуемая группа — больные с верифицированной злокачественной меланомой кожи, госпитализированные в онкологический центр для проведения хирургического этапа лечения, и контрольная группа — больные без установленного диагноза злокачественной меланомы кожи, госпитализированные для лечения других злокачественных новообразований.

Средний возраст больных, включенных в исследуемую группу, составил 66,7 года (минимально — 18, максимально — 94), в то время как в контрольной — 59,4 (минимально — 23,1, максимально — 92,3). В обеих группах преобладали женщины: 90 (60,8 %), 67 (66,3 %). Светлый цвет кожи в исследуемой группе пациентов был у 126 (85,1 %), в контрольной — у 87 (86,1 %). Одно подозрительное образование было выявлено у 114 (77,0 %) больных, 2 и более — у 34 (33,0 %). В контрольной группе определены аналогичные показатели: 28 (27,7 %) и 73 (72,3 %).

При сравнительном анализе клинико-морфологических особенностей образований кожи, полученных при осмотре и верификации в контрольной группе, обращает на себя внимание то, что наиболее частыми вариантами, выявленными у 23,4 % (33/141) и 22 % (31/141) пациентов были пигментные невусы и себорейный кератоз соответственно. Несколько реже выявлялись дерматофибросаркомы — у 17/141 (12,1 %) больных, гемангиомы и кератомы — у 15/141 (10,6 %) больных каждый из вариантов, а также базальноклеточный рак — 14/141 (9,9 %). Большая часть выявленных образований локализовалась на бедрах (23/141 — 16,3 %) и передней брюшной стенке (22/141 — 15,6 %). Немного реже образования локализовались на спине — у 21/141 больных

Характеристика пациентов	Пациенты с меланомой, n = 148	Пациенты без меланомы (контрольная группа), n = 141
Средний возраст (мин-макс)	66,7 (18–94)	59,4 (23–92)
Пол		
Мужской	58 (39,2 %)	34 (33,7 %)
Женский	90 (60,8 %)	67 (66,3 %)
Социально-экономический статус		
Не работает	96 (64,9 %)	74 (73,3 %)
Физический труд	14 (9,4 %)	13 (12,9 %)
Интеллектуальный труд	38 (25,7 %)	14 (13,8 %)
Цвет кожи		
Светлый	126 (85,1 %)	87 (86,1 %)
Темный	21 (14,9 %)	14 (13,9 %)
Сочетание с невусами		
Да	42 (26,8 %)	28 (27,7 %)
Нет	106 (73,2 %)	73 (72,3 %)
Число подозрительных образований на коже (среднее)		
1	114 (77,0 %)	81 (80,2 %)
≥ 2	34 (33,0 %)	20 (19,8 %)
Локализация подозрительных образований		
Поясничная область	18 (12,1 %)	10 (9,9 %)
Грудная стенка	12 (8,1 %)	9 (8,9 %)
Спина	27 (18,2 %)	11 (10,9 %)
Нижняя конечность	26 (17,6 %)	31 (30,7 %)
Верхняя конечность	9 (6,0 %)	2 (2,0 %)
Передняя брюшная стенка	26 (17,6 %)	11 (10,9 %)
Другие области	30 (20,4 %)	27 (26,7 %)

Таблица 1. Клинические характеристики больных с подозрительными на первично-множественные меланомы образованиями кожи

Table 1. Clinical patient profile in suspected primary multiple melanoma

(14,9 %), верхних конечностях — 21/141 (14,9 %), голених — 20/141 (14,2 %).

В экспериментальной группе доброкачественные образования кожи были выявлены практически у всех пациентов. Как и в контрольной группе, наиболее часто образования были расценены как себорейный кератоз (45/148 больных), пигментный невус (29/148), а также дерматофиброма (18/148). Локализовались большинство образований также на спине (41/148 — 27,7 %), поясничной области (24/148 — 16,2 %), верхних конечностях (22/148 — 14,9 %). Несколько более редкими локализациями образований в исследуемой группе были бедра (15/148 — 10,1 %), голень (12/148 — 8,1 %), стопа (11/148 — 7,4 %). Клинические характеристики групп представлены в таблице 2.

Существенных различий в возрасте, социально-экономическом статусе ($p = 0,401$), цвете кожи ($p = 0,151$), числе ($p = 0,417$) подозрительных образований между группами выявлено не было. При этом группы различались

Характеристика	Контрольная группа, n = 141	Исследуемая группа, n = 148
Локализация подозрительных образований		
Поясничная область	11 (7,8 %)	24 (16,2 %)
Грудная стенка	12 (8,5 %)	7 (4,7 %)
Спина	21 (14,9 %)	41 (27,7 %)
Бедро	23 (16,3 %)	15 (10,1 %)
Верхняя конечность	21 (14,9 %)	22 (14,9 %)
Передняя брюшная стенка	22 (15,6 %)	6 (4,1 %)
Стопа	6 (4,3 %)	11 (7,4 %)
Голень	20 (14,2 %)	12 (8,1 %)
Другие области	5 (3,5 %)	10 (6,8 %)
Гистологическая форма подозрительных образований		
Диспластический невус	9 (6,4 %)	29 (19,6 %)
Себорейный кератоз	31 (22,0 %)	45 (30,4 %)
Базальноклеточный рак	14 (9,9 %)	7 (4,7 %)
Пигментный невус	33 (23,4 %)	29 (19,6 %)
Кератома	15 (10,6 %)	6 (4,1 %)
Гемангиома	15 (10,6 %)	6 (4,1 %)
Дерматофиброма	17 (12,1 %)	18 (12,2 %)
Другие формы	7 (5,0 %)	9 (6,1 %)

Таблица 2. Сравнительная таблица клинических характеристик образований кожи, выявленных у больных при осмотре
Table 2. Clinical comparison of examined skin neoplasms

Характеристика	Солитарная меланома, n = 132	Первично-множественная меланома, n = 17	p
Возраст	65,1	63,9	
Пол			0,743
Мужской	47 (35,6 %)	7 (41,2 %)	
Женский	85 (64,4 %)	10 (58,8 %)	
Цвет кожи			0,495
Светлый	115 (87,1 %)	14 (82,4 %)	
Темный	17 (12,9 %)	3 (17,6 %)	
Социально-экономический статус			0,168
Не работает	88 (66,7 %)	10 (58,8 %)	
Интеллектуальный труд	36 (27,3 %)	5 (29,4 %)	
Физический труд	8 (6,0 %)	2 (11,7 %)	

Таблица 3. Сравнительная клиническая характеристика больных с солитарной меланомой и первично-множественными меланомами кожи
Table 3. Comparative clinical patient profile in solitary and multiple primary skin melanoma

по профилю гистологических форм образований ($p = 0,001$) и их локализации ($p = 0,022$). В исследуемой группе вторая синхронная меланома была выявлена у 17 пациентов, в то же время в контрольной группе первичных меланом выявлено не было.

Таким образом, частота первично-множественных синхронных меланом кожи составила 11,5 % против 0 % в контрольной, что позволяет считать альтернативную гипотезу о более высокой вероятности второй меланомы доказанной.

С целью определения факторов, позволяющих предсказать вероятность появления второй меланомы, был проведен дополнительный анализ основных клинических факторов (табл. 3) и характеристик опухолевого процесса (табл. 4).

При рассмотрении особенностей каждой из клинических групп обращает на себя внимание, что у больных с единичным характером кожных образований, несмотря на визуальный характер описываемой нозологии, заболевание было выявлено со сходной частотой на ранних (pT1/T2 — 52/132 (39,4 %)) и поздних (pT3/T4 — 67 (50,7 %)) стадиях. В то время как в группе синхронных множественных образований значительно чаще вторые опухоли были выявлены на самых ранних стадиях (pT1aN0 — 8/17 (47,1 %)). При статистическом анализе различий в клинических характеристиках между группой с одной и несколькими меланомами методом хи-квадрат обращает на себя внимание то, что первые меланомы, по поводу которых больной обратился за медицинской помощью, были несколько более распространенными у больных с наличием синхронных опухолей (30 % pT4 — $p = 0,007$), существенно чаще локализовались на коже головы и шеи ($p < 0,001$), а также чаще принадлежали к гистологической форме лентиго (20 % среди больных со второй синхронной опухолью против 1,1 % среди больных с солитарной меланомой — $p = 0,001$). Клинические особенности пациентов с синхронными опухолями представлены в таблице 5.

Из 17 пациентов две меланомы были выявлены у 15 больных, а три — у двух.

Целью данной работы было подтвердить более высокую вероятность возникновения меланом у больных с гистологически подтвержденной меланомой. Так, уже представленные в литературе данные говорят о частоте первично-множественных пигментных опухолей кожи от 0,2 до 10 %, а более поздние работы — о более высокой, 17–20 % [12, 14]. Принципиальной особенностью нашего исследования явилось изучение частоты синхронных пигментных образований кожи. Так, на основании включенной в работу группы больных с первичной меланомой кожи и другими солидными опухолями нам удалось доказать высокую вероятность выявления синхронных образований — 11 %.

Вне всякого сомнения, данное наблюдение должно иметь принципиальное значение для более детального осмотра и обследования пациентов с уже выявленной меланомой кожи. Крайне важной особенностью вторых образований, выявленных в ходе тотального осмотра кожных покровов во время обследования по поводу первично выявленной меланомы, является возможность выявления вторых и последующих образований на более ранних стадиях. В нашей работе 29 % вторых образований носили характер *in situ*, а 41,2 % — pT1a, что подтверждает установленные ранее закономерности

Характеристика	Меланома у больного с солитарной меланомой, n = 132	Первая меланома у больного с ПММ, n = 17	p	Вторая меланома у больного с ПММ, n = 17	Третья меланома у больного с ПММ, n = 2
Стадия			0,007		
pTisN0	13 (9,8 %)	1 (5,9 %)		5 (29,4 %)	1 (50 %)
pT1aN0	19 (14,4 %)	8 (47,1 %)		7 (41,2 %)	
pT1bN0	11 (8,3 %)	1 (5,9 %)		0	
pT2aN0	15 (11,4 %)	1		2 (11,8 %)	
pT2bN0	7 (5,3 %)	1 (5,9 %)		0	1 (50 %)
pT3aN0	9 (6,8 %)	1 (5,9 %)		1 (5,9 %)	
pT3bN0	12 (9,1 %)	0		0	
pT4aN0	21 (15,9 %)	1 (5,9 %)		1 (5,9 %)	
pT4aN2b	4 (3,0 %)	0		0	
pT4aN3	3 (2,3 %)	0		0	
pT4bN0	15 (11,4 %)	2 (11,8 %)		1 (5,9 %)	
pT4bN2	3 (2,3 %)	1 (5,9 %)		0	
Локализация первичной опухоли			0,000		
Голова и шея	2 (1,5 %)	3 (30 %)		0	
Туловище	71 (53,8 %)	3 (30 %)		10 (58,8 %)	
Конечности	59 (44,7 %)	4 (40 %)		7 (41,2 %)	

Таблица 4. Сравнительная клиническая характеристика солитарных и множественных меланом
Table 4. Clinical comparison of solitary and multiple melanomas

№ п/п	Пол	Возраст	ПММ	Стадия	BRAS/NRAS	Локализация опухоли	ГИ	Бреслоу	Ульцерация	
6	М	66,84	син	№1	pT4bN0M0	BRAF V600E	туловище	нодулярная	> 4 мм	да
				№2	pT1aN0M0	NRAS Q61K	туловище	поверхностная	<1 мм	нет
11	Ж	63,59	син	№1	pT3aN0M0	wt	конечность	нодулярная	1–4 мм	нет
				№2	pT4aN0M0	wt	конечность	акральная	> 4 мм	нет
26	М	66,87	син	№1	pTisN0M0	wt	туловище	<i>in situ</i>	0 мм	нет
				№2	pTisN0M0	wt	туловище	<i>in situ</i>	0 мм	нет
30	Ж	42,04	син	№1	pT4bN0M0	BRAF V600E	туловище	нодулярная	> 4 мм	да
				№2	pT2bN0M0	BRAF V600E	туловище	нодулярная	1–4 мм	да
				№3	pT4bN0M0	BRAF V600E	конечность	нодулярная	> 4 мм	да
45	Ж	64,91	син	№1	pT1aN0M0	NRAS Q61R	конечность	поверхностная	<1 мм	нет
				№2	pT1aN0M0	BRAF V600E	конечность	поверхностная	<1 мм	нет
48	М	78,80	син	№1	pT4bN2M0	BRAF V600E	туловище	нодулярная	> 4 мм	да
				№2	pT1aN0M0	NRAS Q61R	конечность	поверхностная	<1 мм	нет
61	Ж	81,07	син	№1	pТрецN0M0	wt	конечность	рец	рец	рец
				№2	pT2aN0M0	wt	конечность	поверхностная	1–4 мм	нет
69	Ж	34,80	син	№1	pT1N0M0	wt	конечность	поверхностная	<1 мм	нет
				№2	pTisN0M0	wt	конечность	<i>in situ</i>	0 мм	нет
90	Ж	46,65	син	№1	pT1aN0M0	NA	туловище	поверхностная	<1 мм	нет
				№2	pT1aN0M0	NA	туловище	поверхностная	<1 мм	нет

Таблица 5. Индивидуальные характеристики пациентов с первично-множественными меланомами
Table 5. Patients with multiple primary skin melanoma

Продолжение таблицы 5

№ п/п	Пол	Возраст	ПММ	Стадия	BRAS/NRAS	Локализация опухоли	ГИ	Бреслоу	Ульцерация	
99	М	92,84	син	№1	pT1aN0M0	NA	туловище	поверхностная	<1 мм	нет
				№2	pTisN0M0	NA	туловище	<i>in situ</i>	0 мм	нет
108	Ж	61,45	син	№1	pT1aN0M0	NA	конечность	нодулярная	<1 мм	нет
				№2	pT1aN0M0	NA	туловище	поверхностная	<1 мм	нет
122	М	65,37	син	№1	pT1aN0M0	NA	туловище	поверхностная	<1 мм	нет
				№2	pTisN0M0	NA	шея	<i>in situ</i>	0 мм	нет
123	М	78,67	син	№1	pT4aN0M0	NA	туловище	поверхностная	> 4 мм	нет
				№2	pTisN0M0	NA	туловище	<i>in situ</i>	0 мм	нет
				№3	pTisN0M0	NA	конечность	<i>in situ</i>	0 мм	нет
130	М	77,32	син	№1	pT1aN0M0	NA	туловище	поверхностная	<1 мм	нет
				№2	pT1aN0M0	NA	туловище	поверхностная	<1 мм	нет
139	М	66,84	мет	№1	pT1aN0M0	NA	туловище	поверхностная	<1 мм	нет
				№2	pT1aN0M0	NA	конечность	поверхностная	<1 мм	нет
143	М	79,21	син	№1	pT4bN3M0	NA	конечность	нодулярная	> 4 мм	да
				№2	pT1aN0M0	NA	туловище	поверхностная	<1 мм	нет
145	М	18,37	син	№1	pT2aN0M0	NA	туловище	лентиго	1–4 мм	нет
				№2	pT2aN0M0	NA	туловище	поверхностная	1–4 мм	нет

Таблица 5. Индивидуальные характеристики пациентов с первично-множественными меланомами
Table 5. Patients with multiple primary skin melanoma

[9, 10, 13, 14]. Вне всякого сомнения, выявление образований на более ранних этапах позволит не только существенно снизить показатели смертности от данной патологии, но и избавить значимое число пациентов от дополнительного лекарственного лечения.

Заключение

Проведение тотального осмотра кожных покровов всем пациентам как во время лечения первично выявленного пигментного образования, так и во время последующего длительного наблюдения должно являться неотъемлемым этапом обследования для пациентов с однократно выявленной меланомой кожи.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- Shih S., Dai C., Shih T., Khachemoune A. multiple primary melanomas occurring around the same time: a review of terminology and implications. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(5):471–4. PMID: 32484627
- Sacchetto L., Zanetti R., Comber H., Bouchardey C., Brewster D.H., Broganelli P., et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer.* 2018;92:108–18. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.12.024
- Hwa C., Price L.S., Belitskaya-Levy I., Ma M.W., Shapiro R.L., Berman R.S., et al. Single versus multiple primary melanomas: old questions and new answers. *Cancer.* 2012;118(17):4184–92. DOI: 10.1002/cncr.27407
- Moore M.M., Geller A.C., Warton E.M., Schwalbe J., Asgari M.M. Multiple primary melanomas among 16,570 patients with melanoma diagnosed at Kaiser Permanente Northern California, 1996 to 2011. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):630–6. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.06.059
- Simberg-Danell C., Lyth J., Månsson-Brahme E., Frohm-Nilsson M., Carstensen J., Hansson J., et al. Prognostic factors and disease-specific sur-

- vival among immigrants diagnosed with cutaneous malignant melanoma in Sweden. *Int J Cancer.* 2016;139(3):543–53. DOI: 10.1002/ijc.30103
- Aitken J.F., Youlten D.R., Baade P.D., Soyer H.P., Green A.C., Smithers B.M. Generational shift in melanoma incidence and mortality in Queensland, Australia, 1995–2014. *Int J Cancer.* 2018;142(8):1528–35. DOI: 10.1002/ijc.31141
- Tripp M.K., Watson M., Balk S.J., Swetter S.M., Gershenwald J.E. State of the science on prevention and screening to reduce melanoma incidence and mortality: The time is now. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(6):460–80. DOI: 10.3322/caac.21352
- Claeson M., Holmström P., Hallberg S., Gillstedt M., Gonzalez H., Wennberg A.M., et al. Multiple primary melanomas: a common occurrence in Western Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(6):715–9. DOI: 10.2340/00015555-2598
- Ungureanu L., Zboras I., Vasilovici A., Vesa S., Cosgarea I., Cosgarea R., et al. Multiple primary melanomas: Our experience. *Exp Ther Med.* 2021;21(1):88. DOI: 10.3892/etm.2020.9520
- Alhathem A., Lambert W.C., Schwartz R.A., Chokshi R.J. Multiple thick nodular melanoma: differentiating multiple primaries from the metastasis of a previous single melanoma. *Balkan Med J.* 2019;36(6):364–5. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.4.115
- McCaul K.A., Fritschi L., Baade P., Coory M. The incidence of second primary invasive melanoma in Queensland, 1982–2003. *Cancer Causes Control.* 2008;19(5):451–8. DOI: 10.1007/s10552-007-9106-5
- Savoia P., Osella-Abate S., Deboli T., Marengo F., Stroppiana E., Novelli M., et al. Clinical and prognostic reports from 270 patients with multiple primary melanomas: a 34-year single-institution study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(7):882–8. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04181.x
- Nosrati A., Yu W.Y., McGuire J., Griffin A., de Souza J.R., Singh R., et al. Outcomes and risk factors in patients with multiple primary melanomas. *J Invest Dermatol.* 2019;139(1):195–201. DOI: 10.1016/j.jid.2018.07.009
- Helgadottir H., Isaksson K., Fritz I., Ingvar C., Lapins J., Höiom V., et al. Multiple primary melanoma incidence trends over five decades: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(3):318–28. DOI: 10.1093/jnci/djaa088
- Grossman D., Farnham J.M., Hyngstrom J., Klapperich M.E., Seccrest A.M., Empey S., et al. Similar survival of patients with multiple versus single primary melanomas based on Utah Surveillance, Epidemiology, and End Results data (1973–2011). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):238–44. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.02.055

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-125-131>



Протокол ускоренного выздоровления при выполнении расширенно-комбинированных и одномоментных операций по поводу опухолей органов малого таза

В.К. Лядов^{1,2,3}, М.Р. Гарипов^{1}, А.Н. Москаленко¹, Е.В. Черепанова¹, Т.С. Дикова⁴*

¹ Городская клиническая онкологическая больница № 1, Россия, Москва

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Россия, Новокузнецк

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Россия, Москва

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва

* **Контакты:** Гарипов Марат Русланович, e-mail: mar.gari2010@mail.ru

Лядов Владимир Константинович — д.м.н., кафедра онкологии, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого, отделение онкологии № 4, orcid.org/0000-0002-7281-3591

Гарипов Марат Русланович — отделение онкологии № 4, orcid.org/0000-0001-9282-5509

Москаленко Алексей Николаевич — операционный блок

Черепанова Екатерина Викторовна — к.м.н., отделение онкологии № 4, orcid.org/0000-0002-9976-0944

Дикова Татьяна Сергеевна — студентка 6-го курса

Аннотация

Введение. Цель исследования — оценить результаты внедрения в рутинную практику протоколов ускоренного выздоровления пациентов при расширенно-комбинированных операциях на органах малого таза.

Материалы и методы. Изучены результаты обследования и лечения пациентов с различными онкологическими диагнозами, которым была выполнена расширенно-комбинированная операция на органах малого таза в плановом порядке в ГКОБ № 1 г. Москвы в 2018–2020 гг. с применением принятого в отделении протокола ускоренного выздоровления.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным, местнораспространенный характер имелся в 37 случаях (75,5 %). В остальных 12 случаях (24,5 %) выполнялась резекция другого органа по поводу метастатического поражения. Радикального характера операции удалось добиться в 41 случае (83,7 %). В остальных 8 случаях (16,3 %) операция носила симптоматический характер из-за выявленного осложнения течения заболевания (нарушение кишечной проходимости, кровотечение, обструкция мочевых путей, параканкротный абсцесс, формирование межорганных свищей, болевой синдром). Был проведен анализ послеоперационных осложнений согласно классификации Клавьен — Диндо.

Заключение. Полученные результаты позволяют говорить о том, что внедрение в практику протоколов ускоренного выздоровления пациентов после расширенно-комбинированных операций на органах малого таза возможно.

Ключевые слова: рак прямой кишки, рак яичников, рак матки, периоперационный период, тазовая экзентерация, эвисцерация малого таза, послеоперационные осложнения, ускоренное восстановление после операции

Для цитирования: Лядов В.К., Гарипов М.Р., Москаленко А.Н., Черепанова Е.В., Дикова Т.С. Протокол ускоренного выздоровления при выполнении расширенно-комбинированных и одномоментных операций по поводу опухолей органов малого таза. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):125–131. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-125-131>

Accelerated Recovery Protocol in Extended Combined and Single-Stage Surgery for Pelvic Cancer

Vladimir K. Lyadov —
Dr. Sci. (Med.), Department
of Oncology, Department of
Oncology and Palliative Care
named after A.I. Savitskiy,
Oncology Unit No. 4,
orcid.org/0000-0002-7281-3591

Marat R. Garipov —
Oncology Unit No. 4,
orcid.org/0000-0001-9282-5509

Aleksei N. Moskalenko —
Operating Room

Ekaterina V. Cherepanova —
Cand. Sci. (Med.), Oncology
Unit No. 4,
orcid.org/0000-0002-9976-0944

Tatyana S. Dikova —
Graduate Student (6th year)

Vladimir K. Lyadov^{1,2,3}, Marat R. Garipov^{1,*}, Aleksei N. Moskalenko¹, Ekaterina V. Cherepanova¹, Tatyana S. Dikova⁴

¹ City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

² Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Training, Novokuznetsk, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Marat R. Garipov, e-mail: mar.gari2010@mail.ru

Abstract

Introduction. The study aimed to evaluate a routine accelerated recovery management in patients with extended combined pelvic surgery.

Materials and methods. We surveyed the records and outcomes in various oncological patients following the accelerated recovery protocol after a routine extended combined pelvic surgery at the Moscow City Oncology Hospital No. 1 during 2018–2020.

Results and discussion. Locally advanced tumours comprised 37 (75.5 %) cases, and the remaining 12 (24.5 %) were non-pelvic resections due to metastasis. Radical surgery was achieved in 41 (83.7 %) cases, while the other 8 (16.3 %) were symptomatic due to the emerged complications of intestinal permeability disruption, bleeding, urinary obstruction, paracarcinoma abscess, internal fistulae or pain syndrome. Postoperative complications were evaluated in the Clavien-Dindo classification.

Conclusion. The results obtained suggest the feasibility of an accelerated recovery protocol-based practice in extended combined pelvic surgery.

Keywords: colorectal cancer, ovarian cancer, uterine cancer, perioperative period, pelvic exenteration, pelvic evisceration, postoperative complications, accelerated recovery after surgery

For citation: Lyadov V.K., Garipov M.R., Moskalenko A.N., Cherepanova E.V., Dikova T.S. Accelerated Recovery Protocol in Extended Combined and Single-Stage Surgery for Pelvic Cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):125–131. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-125-131>

Введение

В России отмечается рост заболеваемости злокачественными опухолями органов малого таза, число которых в структуре онкологической заболеваемости достигает 24 %. Десятилетний прирост заболеваемости с 2008 по 2018 г. раком прямой кишки у мужчин составил 26,87 % (в среднем — 2,34 % в год), у женщин — 18,9 % (1,71 %), раком шейки матки — 24,93 % (2,19 %), яичников — 10,19 % (0,97 %), тела матки — 40,4 % (3,3 %), влагалища — 4,2 % (0,4 %), раком мочевого пузыря у мужчин — 28,12 % (2,44 %), у женщин — 42,45 % (3,44 %) [1].

В настоящее время приблизительно у каждого третьего больного раком органов малого таза к моменту постановки диагноза онкологический процесс носит местнораспространенный характер, что обусловлено трудностями диагностики и отсутствием достаточно эффективных скрининговых программ. Кроме того, у значительного числа пациентов отмечается появление локорегионарных рецидивов или продолженного роста опухолей после проведенного комбинированного лечения [2–4].

Общепринятым стандартом оказания специализированной онкологической помощи больным злокачественными заболеваниями органов малого таза является проведение комплексного лечения, включающего неoadъювантную химио- и/или химиолучевую терапию, хирургическое вмешательство, адъювантную терапию [5–7].

Несмотря на приоритет хирургических вмешательств в комплексном лечении местнораспространенного рака органов малого таза, расширенно-комбинированные и одномоментные операции в этой группе пациентов традиционно ассоциируются с высокой частотой возникновения послеоперационных осложнений. По данным различных авторов, частота послеоперационных осложнений при этих операциях достигает 35–75 %, а уровень летальности не должен превышать 3–7 % [5, 8]. Наиболее типичными являются инфекционные осложнения, включая несостоятельность толстокишечных и мочеточниковых анастомозов, нагноения (в первую очередь промежностной раны), восходящую мочевую инфекцию [3, 8]. Прогрессирование основного заболевания в виде развития отдаленного метастазирования наблюдается у 30,3–60,7 %, местного рецидива опухоли — у 15,1–50,2 %, общая пятилетняя выживаемость находится в диапазоне от 23,0 до 76,0 % в зависимости от первичной локализации опухоли [5, 8]. Трудности определения онкологической тактики ведения пациентов и хирургические особенности данной группы вмешательств требуют концентрации подобных пациентов в специализированных онкологических центрах.

Подход к ведению пациентов после расширенно-комбинированных и одномоментных оперативных вмешательств по поводу опухолей органов малого таза в большинстве случаев осторожный. Традиционно пациенты проводят длительное время в отделениях интенсивной терапии, нередко в течение длительного

времени проводится парентеральное питание, период иммобилизации может достигать нескольких суток, обезболивание часто проводится преимущественно с использованием наркотических анальгетиков. Обширный характер вмешательств приводит к рутинному использованию назогастральных зондов и интраабдоминальных дренажей [9]. Все это приводит к длительному периоду госпитализации и частому развитию послеоперационных осложнений.

С целью минимизации проявлений операционно-анестезиологического стресса, снижения риска послеоперационных осложнений, сокращения сроков пребывания больных во многих хирургических стационарах применяются программы оптимизации периоперационного периода, которые носят название «Fast track» (ERAS — enhanced recovery after surgery, в российской практике — протоколы ускоренного выздоровления, ПУВ) и основаны на результатах исследований с высокой степенью доказательности [10, 11]. Показано, что внедрение в работу стационара ПУВ приводит к меньшему числу осложнений (как хирургических, так и кардиопульмонологических), более ранней выписке пациентов из стационара, не сопровождается увеличением числа случаев повторной госпитализации. Также зарубежный опыт свидетельствует об экономических преимуществах данной концепции [11–13].

В связи с тем, что в изученной нами литературе не представлено стандартизированных ПУВ в описанной группе пациентов, целью нашего исследования стала оценка результатов применения протоколов ускоренного выздоровления пациентов при проведении расширенно-комбинированных и одномоментных операций при опухолях органов малого таза.

Материалы и методы

Изучены результаты обследования и лечения пациентов с различными онкологическими диагнозами, которым была выполнена расширенно-комбинированная операция на органах малого таза в плановом порядке в ГКОБ № 1 г. Москвы за 2018–2020 гг. с применением принятого в отделении протокола ускоренного выздоровления. Протокол разработан после детального изучения стандартных протоколов «Fast track» для пациентов колопроктологического, гинекологического и урологического профилей и содержит в себе их комбинацию (табл. 1) [4, 13–17].

Следует отметить, что выполнимость компонентов вышеуказанного протокола определялась на основе анализа индивидуальных показателей пациента и особенностей течения операции. В частности, при использовании перемещенных кожно-мышечно-жировых лоскутов для замещения обширных дефектов тканей промежности режим активизации подбирался индивидуально. Начало питания через рот также могло зависеть, например, от выполнения перитонэктомии в верхнем этаже брюшной полости и объема удаления перигастральной клетчатки. При проведении одномоментных вмешательств на органах малого таза и печени проводилось дренирование обеих зон операции.

Протокол периоперационного ведения пациентов

Предоперационный этап

- Предоставление пациентам и родственникам детальной информации об особенностях подготовки к операции и раннего послеоперационного периода.
- Отказ от традиционной предоперационной подготовки кишечника. Прием пищи прекращался за 12 ч до операции, жидкости — за 2 ч до операции. В течение суток перед операцией пациентам рекомендовали обильное, насыщенное углеводами питье.
- Антикоагулянтная терапия — первое введение фраксипарина вечером накануне операции (за 12 ч до разреза). После операции антикоагулянты вводились по стандартной схеме.
- Антибиотикопрофилактика (переход к антибактериальной терапии при наличии факторов риска, прежде всего мочевой инфекции или распада опухоли); введение антибиотика за 30–60 мин до разреза

Интраоперационный этап

- Комбинированная анестезия (наркоз в сочетании с пролонгированной эпидуральной анестезией).
- Профилактика кровопотери (тщательное дооперационное планирование хода операции совместно со всеми членами хирургической бригады и врачами-рентгенологами (просмотр снимков КТ, МРТ), использование увеличительной оптики во время операции).
- Использование, по возможности, лапароскопического доступа.
- Отказ от либерального подхода к инфузионной терапии.
- Отказ от установки назогастрального зонда.
- Использование ограниченного числа внутрибрюшных дренажей

Послеоперационный этап

- Ограничение применения наркотических анальгетиков для послеоперационной анальгезии.
- Удаление катетера из мочевого пузыря через 24 ч после операции.
- Раннее удаление дренажей из брюшной полости.
- Рестриктивная инфузионная терапия.
- Раннее энтеральное питание. Прием жидкости разрешался с первых суток после операции (в первые сутки до 500 мл, со вторых суток без ограничений). Клиническое энтеральное питание с первых суток послеоперационного периода. Кормление больных начинали со вторых или третьих суток после операции.
- Ранняя активизация больных — в течение первых суток не менее 1 часа в вертикальном положении, со вторых суток — не менее 3 часов.

Таблица 1. Протокол периоперационного ведения пациентов
Table 1. Perioperative management protocol

Локализация опухоли	Характер опухоли		Характер операции	
	первичная	рецидивная	радикальные	паллиативные
Толстая кишка (n = 14)	8	6	10	4
Тело матки (n = 3)	1	2	2	1
Шейка матки (n = 4)	-	4	2	2
Яичник и маточные трубы (n = 26)	12	14	25	1
GIST подвздошной кишки (n = 1)	1	0	1	0
Забрюшинная опухоль (n = 1)	1	0	1	0
Всего	23 (46,9 %)	26 (53,1 %)	41 (83,7 %)	8 (16,3 %)

Таблица 2. Распределение больных по локализации опухоли, ее характеру и виду перенесенного хирургического вмешательства
Table 2. Patient cases by tumour localisation, type and curative surgery

Анализировались такие показатели, как продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря, срок активизации больных, сроки первого отхождения газов и дефекации, послеоперационный койко-день, частота послеоперационных осложне-

ний — раневая инфекция, несостоятельность анастомоза, перитонит, спаечная кишечная непроходимость, парез кишечника, стрессовые гастродуоденальные язвы, задержка мочеиспускания, сердечно-легочные осложнения, летальность. Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel.

Результаты

Проанализированы результаты лечения 49 пациентов, проходивших лечение в условиях ГКОБ № 1 с декабря 2018 по декабрь 2020 г. Все пациенты страдали местнораспространенными или метастатическими формами опухолей кишечника или женских половых органов. Одна пациентка проходила лечение по поводу рецидивной саркомы забрюшинного пространства. Средний возраст пациентов составил 57,9 года, мужчин было 5 из 49.

Распределение больных по локализации опухоли, ее характеру и виду перенесенного хирургического вмешательства представлено в таблице 2.

Распределение больных по объему выполненного хирургического вмешательства представлено в таблице 3.

У 37 пациентов (75,5 %) проведены расширенно-комбинированные операции, еще у 12 (24,5 %) операция была дополнена резекцией другого органа по поводу метастатического поражения. Радикальный или условно радикальный характер операция носила в 41 случае (83,7 %). У 8 пациентов (16,3 %) операция носила паллиативный характер и проводилась по жизненным показаниям на фоне осложнений опухолевого процесса: нарушения кишечной проходимости, кровотечения, обструкции мочевых путей, параканкрозного абсцесса, формирования межорганных свищей. Ряду пациентов перед выполнением основного оперативного вмешательства потребовалось выполнить дренирование мочевых путей либо сформировать колостому.

Необходимо отметить, что тщательное предоперационное планирование позволило предотвратить эксплоративные лапаротомии в указанной группе пациентов. Большое внимание уделялось профилактике интраоперационной кровопотери как одному из наиболее неблагоприятных факторов, влияющих на развитие послеоперационных осложнений и ухудшающих отдаленную выживаемость пациентов. При тесном прилегании опухолевого конгломерата к магистральным сосудам на начальном этапе операции систематически проводили первичную мобилизацию сосуда и взятие его на турникеты. Использование прецизионной техники и проведение операции с использованием хирургической оптики позволило добиться показателя среднего объема интраоперационной кровопотери 240 мл.

Первичный толстокишечный анастомоз формировался в 42 случаях (85,7 %), из них лишь у 5 пациентов (10,2 %) нами сформирована превентивная илео- или трансверзостомы. У 7 пациентов (14,3 %) операция завершалась формированием концевой колостомы. У всех 4 пациенток, перенесших тотальную экзентерацию таза, исходно отмечалась хроническая мочевиная инфекция,

в связи с чем формирование мочевого резервуара (в нашей практике илеокондуита по Брикеру) проводилось с отсрочкой, на втором этапе.

Три операции были выполнены с использованием лапароскопического доступа (6,1 %) — лапароскопическая резекция левых отделов толстой кишки дополняла открытое вмешательство на правой доле печени. Средняя длительность операции составила 299 мин.

После выполненной операции 46 (93,8 %) пациентов были экстубированы на операционном столе и все 49 (100 %) были переведены в ОРИТ. Средний койко-день в отделении реанимации составил 1,5 дня. 48 пациентам проводилась комбинированная мультимодальная анальгезия с использованием эпидуральной анестезии (один пациент отказался от выполнения эпидуральной анестезии). Появление перистальтики в среднем отмечалось на 2,1 суток после операции, стула — через 3,7 дня после операции. Средняя продолжительность послеоперационного койко-дня составила 15,5 суток.

Был проведен анализ послеоперационных осложнений согласно классификации Клавьен — Диндо (табл. 4).

Как видно из приведенной таблицы, летальных исходов и развития органной дисфункции в данной группе пациентов не было. Повторное оперативное вмешательство потребовалось 4 пациентам. Причинами послужили некроз перемещенного лоскута, несостоятельность коло-ректального анастомоза, спаечная кишечная непроходимость, кровотечение на 1-е сутки после операции.

Необходимо отметить, что использование вышеуказанного ПУВ позволило добиться резкого уменьшения числа характерных для данной тяжелой группы пациентов неспецифических осложнений: лишь у одного пациента отмечена пневмония в раннем послеоперационном периоде, случаев тромбоэмболических и сердечно-сосудистых осложнений не было.

Обсуждение

Проведение расширенно-комбинированных операций на органах малого таза при их опухолевом поражении требует междисциплинарного подхода. Большинство пациентов получают лекарственное или лучевое лечение на предоперационном этапе. Традиционно такие вмешательства сопровождаются большим объемом кровопотери. Нередко отмечаются тяжелые послеоперационные осложнения и летальные исходы.

В таблице 5 представлены сравнительные данные российских и зарубежных работ, посвященных данной категории пациентов [2, 16, 18, 19].

Анализ исследований, посвященных проблеме хирургического лечения пациентов с распространенными формами опухолей органов малого таза, показывает существенную гетерогенность результатов. С нашей точки зрения, важнейшей задачей при проведении таких операций является профилактика кровопотери, и именно с решением этой задачи мы связываем относительно низкое число осложнений IV–V категории в нашей выборке пациентов. Также большое значение имеет эффективное обезболивание в сочетании с ранней активизацией, поскольку именно эти факторы способны

Локализация опухоли	Объем хирургического вмешательства			
	тотальная экзентерация малого таза	задняя экзентерация малого таза	с резекцией соседнего органа	с резекцией другого органа
Толстая кишка (n = 14)	1	3	6	4
Тело матки (n = 3)	–	3	–	–
Шейка матки (n = 4)	3	1	–	–
Яичник и маточные трубы (n = 26)	–	13	5	8
GIST подвздошной кишки (n = 1)	–	–	1	–
Забрюшинная опухоль (n = 1)	–	1	–	–
Всего	4 (8,2 %)	21 (42,8 %)	12 (24,5 %)	12 (24,5 %)

Таблица 3. Локализация первичной опухоли и объем выполненного хирургического вмешательства
Table 3. Primary tumour localisation and surgery extent

предотвратить значительное число таких «нехирургических» осложнений, как тромбозы и тромбоэмболии, пневмонии, сердечно-сосудистые катастрофы.

Заключение

Полученные результаты позволяют нам говорить о том, что внедрение в практику протоколов ускоренного выздоровления пациентов после расширенно-комбинированных операций на органах малого таза возможно. Надо отметить, что реализация программ ускоренного

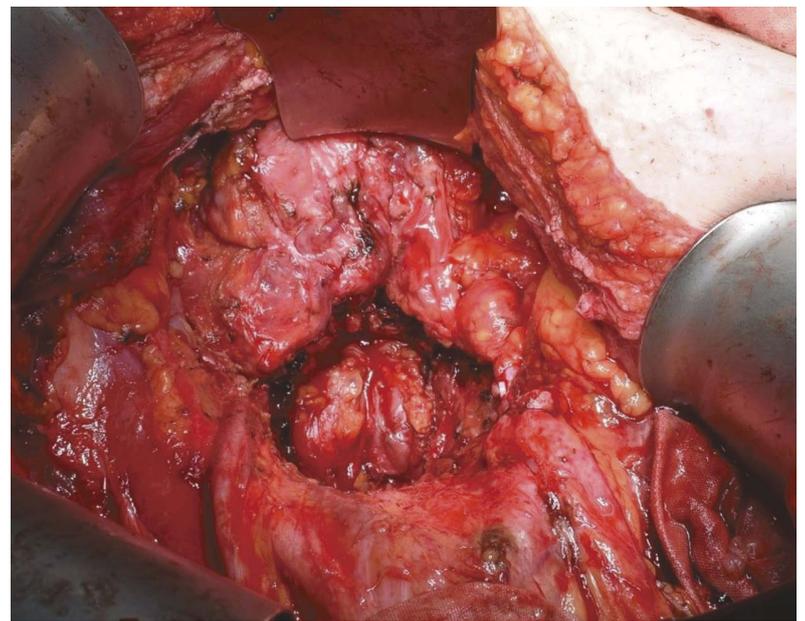


Рисунок 1. Вид малого таза после задней супралевавторной экзентерации и перитонэктомии у пациентки с метастатической муцинозной опухолью толстой кишки
Figure 1. Pelvis after posterior supralelevator exenteration and peritonectomy in patient with metastatic mucinous colorectal cancer

Степень тяжести осложнений по Clavien — Dindo	Количество пациентов (n = 49)	
	n	%
I	7	14,2
II	2	4
IIIa	6	12,2
IIIb	3	6,1
IV	0	0
V	0	0
Итого	18	36,5

Таблица 4. Количество и тяжесть послеоперационных осложнений
Table 4. Number and severity of postoperative complications

Автор	Количество пациентов, n	Диагноз (колоректальный рак (КРР) / гинекология / прочее)	Кровопотеря, мл	Всего осложнений, %	Осложнения по Clavien — Dindo, %			
					I-II	III	IV	V
Петров (2013)	52	КРР	1500	46,2	46	42	8	4
Костюк (2015)	492	КРР — 249, гин — 243	н/д	22,9	19,2	36,2	30,7	14
Kelly (2019)	1293	Гин — 523, прочее — 696	1600	34,6	—	—	—	—
Vencharutty (2019)	587	КРР — 455, гин — 28, прочее — 103	2000	—	—	—	—	—
Лядов, Гарипов (2020)	49	КРР — 14, гин — 32, прочее — 2	243	36,5	18,2	18,3	0	0

Таблица 5. Сравнительная таблица
Table 5. Comparison list

выздоровления в клинике возможна только при мультидисциплинарном подходе, когда в работе одновременно участвует команда врачей нескольких специальностей: хирургов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, клинических фармакологов, а также медицинских сестер. В настоящий момент не вызывает сомнений востребованность в разработке и внедрении программ ускоренного выздоровления после расширенно-комбинированных операций на органах малого таза. Мы считаем, что комбинированные вмешательства при распространенных опухолях органов малого таза требуют внедрения стандартизированных протоколов ведения пациентов во всех стационарах, активно занимающихся лечением данной категории пациентов. Несомненно, необходимо продолжать исследования в этом направлении с целью накопления доказательной базы и адаптации к российским реалиям.

Информация о конфликте интересов.
Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.
Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. М.: МНИОИ им. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 248 с.
- Чиссов В.И., Франк Г.А., Сидоров Д.В., Майновская О.А., Троицкий А.А., Ложкин М.В. и др. Результаты хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки. Российский онкологический журнал. 2012;3:4–7.
- Сидоров Д.В., Алексеев Б.Я., Ложкин М.В., Воробьев Н.В., Петров Л.О., Гришин Н.А. и др. Сто экзентераций малого таза при местно-распространенных первичных и рецидивных опухолях прямой кишки. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017;6(2):5–11. DOI: 10.17116/onkolog2017625-11
- Global guidelines for the prevention of surgical site infection. Geneva: WHO; 2016.
- Каприн А.Д., Костин А.А., Сидоров Д.В., Петров Л.О., Ильин К.А., Замятин А.В. (ред.) Экзентерация малого таза при рецидивах рака шейки матки: тактические и технические аспекты. Методические рекомендации. М.: Квзар; 2015.
- Lee D.J., Sagar P.M., Sadacharam G., Tan K.Y. Advances in surgical management for locally recurrent rectal cancer: How far have we come? World J Gastroenterol. 2017;23(23):4170–80. DOI: 10.3748/wjg.v23.i23.4170
- Sammour T., Rodriguez-Bigas M.A., Skibber J.M. Locally recurrent disease related to anal canal cancers. Surg Oncol Clin N Am. 2017;26(1):115–25. DOI: 10.1016/j.soc.2016.07.006
- Pelvic Collaborative. Palliative pelvic exenteration: A systematic review of patient-centered outcomes. Eur J Surg Oncol. 2019;45(10):1787–95. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.06.011
- Beverly A., Kaye A.D., Ljungqvist O., Urman R.D. Essential elements of multimodal analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. Anesthesiol Clin. 2017;35(2):e115–43. DOI: 10.1016/j.anclin.2017.01.018
- Nygren J., Hausel J., Kehlet H., Revhau A., Lassen K., Dejong C., et al. A comparison in five European Centres of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or fast-track perioperative care in colorectal surgery. Clin Nutr. 2005;24(3):455–61. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.02.003
- Petersen J., Kloth B., Konertz J., Kubitz J., Schulte-Uentrop L., Ketels G., et al. Economic impact of enhanced recovery after surgery protocol in minimally invasive cardiac surgery. BMC Health Serv Res. 2021;21(1):254. DOI: 10.1186/s12913-021-06218-5
- Sammour T., Zargar-Shostari K., Bhat A., Kahokehr A., Hill A.G. A programme of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is a cost-effective intervention in elective colonic surgery. N Z Med J. 2010;123(1319):61–70. PMID: 20717178
- Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Ачкасов С.И., Губайдуллин Р.Р., Лядов К.В., Проценко Д.Н. и др. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке. Доктор.ру. 2016;(12-1):8–21.
- Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W., Demartines N., Roulin D., Francis N., et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations. World J Surg. 2013;37(2):259–84. DOI: 10.1007/s00268-012-1772-0
- Nelson G., Bakkum-Gamez J., Kalogera E., Glaser G., Altman A., Meyer L.A., et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(4):651–68. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000356
- Pelvic Collaborative. Pelvic exenteration for advanced nonrectal pelvic malignancy. Ann Surg. 2019;270(5):899–905. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003533
- Галлямов Э.А., Агапов М.А., Биктимиров Р.Г., Сергеев В.П., Санжаров А.Е., Кочкин А.Д. и др. Лапароскопические тазовые экзентерации у мужчин и женщин. Хирургическая практика. 2020;1:15–23. DOI: 10.38181/2223-2427-2020-1-15-23
- Vencharutti R.L., Solomon M.J., Koh C.E., Young J.M., Steffens D. Pushing the boundaries of pelvic exenteration by maintaining survival at the cost of morbidity. Br J Surg. 2019;106(10):1393–403. DOI: 10.1002/bjs.11203
- Костюк И.П., Васильев Л.А., Костин А.А., Каприн А.Д. Мульти-висцеральные резекции в комплексном лечении опухолей малого таза. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2016;11(1):108–16.

References

- 1 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). The status of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 248 p. (In Russ.)
- 2 Chissov V.I., Frank G.A., Sidorov D.V., Mainovskaya O.A., Troitsky A.A., Lozhkin M.V., et al. Results of surgical and combination treatment for rectal cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2012;3:4–7 (In Russ.).
- 3 Sidorov D.V., Alekseev B.I., Lozhkin M.V., Vorob'ev N.V., Petrov L.O., Grishin N.A., et al. 100 small pelvic exenterations in patients with locally advanced primary and recurrent rectal tumors. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2017;6(2):5–11 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2017625-11
- 4 Global guidelines for the prevention of surgical site infection. Geneva: WHO; 2016.
- 5 Kaprin A.D., Kostin A.A., Sidorov D.V., Petrov L.O., Ilin K.A., Zamyatin A.V. (eds.) Exenteration of the small pelvis in recurrent cervical cancer: tactical and technical aspects. Guidelines. Moscow: Kvazar; 2015.
- 6 Lee D.J., Sagar P.M., Sadacharam G., Tan K.Y. Advances in surgical management for locally recurrent rectal cancer: How far have we come? *World J Gastroenterol*. 2017;23(23):4170–80. DOI: 10.3748/wjg.v23.i23.4170
- 7 Sammour T., Zargar-Shoshtari K., Bhat A., Kahokehr A., Hill A.G. A programme of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is a cost-effective intervention in elective colonic surgery. *N Z Med J*. 2010;123(1319):61–70. PMID: 20717178
- 8 PelvEx Collaborative. Palliative pelvic exenteration: A systematic review of patient-centered outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(10):1787–95. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.06.011
- 9 Beverly A., Kaye A.D., Ljungqvist O., Urman R.D. Essential elements of multimodal analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):e115–43. DOI: 10.1016/j.anclin.2017.01.018
- 10 Nygren J., Hausel J., Kehlet H., Revhaug A., Lassen K., Dejong C., et al. A comparison in five European Centres of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or fast-track perioperative care in colorectal surgery. *Clin Nutr*. 2005;24(3):455–61. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.02.003
- 11 Petersen J., Kloth B., Konertz J., Kubitz J., Schulte-Uentrop L., Ketels G., et al. Economic impact of enhanced recovery after surgery protocol in minimally invasive cardiac surgery. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):254. DOI: 10.1186/s12913-021-06218-5
- 12 Sammour T., Rodriguez-Bigas M.A., Skibber J.M. Locally recurrent disease related to anal canal cancers. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26(1):115–25. DOI: 10.1016/j.soc.2016.07.006
- 13 Zatevakhin I.I., Pasechnik I.N., Achkasov S.I., Gubaidullin R.R., Lyadov K.V., Protsenko D.N., et al. Clinical guidelines on implementation of enhanced-recovery-after-surgery program for elective colorectal surgery. *Doctor.ru*. 2016;(12-1):8–21 (In Russ.).
- 14 Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W., Demartines N., Roulin D., Francis N., et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations. *World J Surg*. 2013;37(2):259–84. DOI: 10.1007/s00268-012-1772-0
- 15 Nelson G., Bakkum-Gamez J., Kalogera E., Glaser G., Altman A., Meyer L.A., et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(4):651–68. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000356
- 16 PelvExCollaborative. Pelvic exenteration for advanced nonrectal pelvic malignancy. *Ann Surg*. 2019;270(5):899–905. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003533
- 17 Galliamov E.A., Agapov M.A., Biktimirov R.G., Sergeev V.P., Sanzharov A.E., Kochkin A.D., Volodin D.I., Malahov P.S., Gololobov G.Yu., Kakotkin V.V. Laparoscopic pelvic evisceration in male and female patients. *Surgical practice*. 2020;(1):15–23 (In Russ.). DOI: 10.38181/2223-2427-2020-1-15-23
- 18 Venchiarutti R.L., Solomon M.J., Koh C.E., Young J.M., Steffens D. Pushing the boundaries of pelvic exenteration by maintaining survival at the cost of morbidity. *Br J Surg*. 2019;106(10):1393–403. DOI: 10.1002/bjs.11203
- 19 Kostjuk I.P., Vasilev L.A., Kostin A.A., Kaprin A.D. Multivisceral resection in complex treatment of pelvic tumors. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2016;11(1):108–16 (In Russ.).



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-132-137>

Субментальный кожно-мышечный лоскут при реконструкции дефектов органов полости рта после расширенно-комбинированных резекций

Коваленко Надежда Витальевна — к.м.н., кафедра онкологии, гематологии и трансплантологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования (ИМФО), главный врач, orcid.org/0000-0002-0759-0889

Ненарокомов Александр Юрьевич — к.м.н., кафедра онкологии, orcid.org/0000-0002-9879-9505

Иванов Александр Игоревич — к.м.н., кафедра онкологии, заместитель главного врача по медицинской части, orcid.org/0000-0001-9293-2611

Толстомятов Станислав Евгеньевич — к.м.н., кафедра онкологии, orcid.org/0000-0001-6211-6875

Жаворонкова Виктория Викторовна — к.м.н., кафедра онкологии, orcid.org/0000-0002-3403-7931

Чухнин Алексей Геннадьевич — к.м.н., кафедра онкологии, гематологии и трансплантологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования (ИМФО), orcid.org/0000-0002-5124-6604

Сперанский Дмитрий Леонидович — д.м.н., профессор, кафедра онкологии, гематологии и трансплантологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования (ИМФО), orcid.org/0000-0002-4362-1603

Девятченко Татьяна Федоровна — к.м.н., кафедра онкологии, гематологии и трансплантологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования (ИМФО), orcid.org/0000-0002-4204-0743

Н.В. Коваленко^{1,2}, А.Ю. Ненарокомов^{1,}, А.И. Иванов^{1,2}, С.Е. Толстомятов¹, В.В. Жаворонкова^{1,2}, А.Г. Чухнин¹, Д.Л. Сперанский¹, Т.Ф. Девятченко¹*

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, Волгоград

² Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Волгоград

* **Контакты:** Ненарокомов Александр Юрьевич, e-mail: poisson1967@yandex.ru

Аннотация

Введение. Рак слизистой оболочки полости рта является самым распространенным видом плоскоклеточного рака органов головы и шеи. В России в 2018 г. выявлено 6723 случая, в том числе 94 — в Волгоградской области. Распространенность опухоли и сложная топография расположения в ходе операции приводят к образованию обширных мягко-тканевых дефектов и нарушению функций глотания, жевания и речи.

Цель исследования. Оценка эффективности использования субментального кожно-мышечного лоскута при реконструкции дефектов полости рта после расширенно-комбинированных резекций по поводу рака.

Материалы и методы. За период с 2015 по 2020 год было выполнено 112 реконструкций дефектов полости рта с использованием субментального кожно-мышечного лоскута пациентам от 42 до 75 лет. В 88 случаях операция выполнялась по поводу первичной опухоли, в 24 случаях — по поводу рецидива после лучевого лечения или хирургического иссечения.

Результаты и обсуждение. Шестилетний опыт использования субментального кожно-мышечного лоскута с целью пластического замещения дефектов тканей позволил существенно расширить показания к обширным резекциям тканей полости рта в сочетании с расширенными, в том числе билатеральными, лимфодиссекциями. Приведены клинические наблюдения использования описываемой методики при первичном раке и его рецидиве.

Заключение. Использование субментального кожно-мышечного лоскута в сочетании с расширенной или расширенно-комбинированной операцией при раке слизистой оболочки полости рта заметно повышает резектабельность опухолей данной локализации и улучшает функциональные результаты лечения больных. Описываемая методика позволяет расширить показания к увеличению объема оперативного пособия, значительно уменьшая количество послеоперационных осложнений, а также является перспективным методом, позволяющим увеличить радикализм операции. Применение данного вида пластики решает эстетические вопросы, возвращает нормальные функции речи и пищеварения. Это положительно отражается на качестве жизни пациентов и их социальной адаптации.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, ротовой полости новообразования, реконструктивная хирургия, кожно-мышечный лоскут, субментальный лоскут, удаление лимфатического узла

Для цитирования: Коваленко Н.В., Ненарокомов А.Ю., Иванов А.И., Толстомятов С.Е., Жаворонкова В.В., Чухнин А.Г., Сперанский Д.Л., Девятченко Т.Ф. Субментальный кожно-мышечный лоскут при реконструкции дефектов органов полости рта после расширенно-комбинированных резекций. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):132–137. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-132-137>

Submental Myodermal Flap in Buccal Reconstruction after Extended Combined Resection

Nadezhda V. Kovalenko^{1,2}, Alexander Yu. Nenarokomov^{1,*}, Alexander I. Ivanov^{1,2}, Stanislav Ye. Tolstopyatov¹, Viktoria V. Zhavoronkova¹, Alexey G. Chukhnin¹, Dmitriy L. Speransky¹, Tatiana F. Deviatchenko¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

² Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russian Federation

* **Correspondence to:** Alexander Yu. Nenarokomov, e-mail: poisson1967@yandex.ru

Abstract

Background. Oral mucosal cancer is the most prevalent squamous cell cancer of head and neck, with 6,723 cases registered in Russia, including 94 per Volgograd Region, in 2018. A high tumour advancement and complex topography of the surgical area result in extensive soft-tissue defects and impaired swallowing, chewing and speech.

Aim. Efficacy assessment of submental myodermal flap application in buccal reconstruction after extended combined oncological resections.

Materials and methods. Submental myodermal flap was used as a buccal reconstruction technique in 112 patients aged 42 to 75 years during 2015–2020. Surgery for primary tumour was performed in 88 cases, and in 24 — for recurrence after radiotherapy or surgical excision.

Results and discussion. A six-year experience of the submental myodermal flap usage in reconstructive surgery allowed evidently wider indications for extensive oral resection combined with extended, also bilateral, lymphadenectomy. Clinical records on the technique application in primary and recurrent cancer are presented.

Conclusion. The submental myodermal flap technique in combination with extended or extended combined surgery for oral mucosal cancer notably increases the tumour resectability at this location and improves function restore in patients. The method widens indications for higher-volume operative aid, considerably reduces postoperative complications and holds a promise to enable more radical surgery. This plastic surgery technique is aesthetic and effectively repairs speech and digestive functions, bringing improvement to the patients' quality of life and social adaptation.

Keywords: oral mucosa, buccal neoplasms, reconstructive surgery, myodermal flap, submental flap, lymph node resection

For citation: Kovalenko N.V., Nenarokomov A.Yu., Ivanov A.I., Tolstopyatov S.Ye., Zhavoronkova V.V., Chukhnin A.G., Speransky D.L., Deviatchenko T.F. Submental Myodermal Flap in Buccal Reconstruction after Extended Combined Resection. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):132–137. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-132-137>

Nadezhda V. Kovalenko —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Oncology, Haematology
and Transplantation, Institute
of Continuing Medical and
Pharmaceutical Education;
Chief Physician,
orcid.org/0000-0002-0759-0889

Alexander Yu.
Nenarokomov —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Oncology,
orcid.org/0000-0002-9879-9505

Alexander I. Ivanov —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Oncology, Deputy Chief
Physician for Therapy,
orcid.org/0000-0001-9293-2611

Stanislav Ye. Tolstopyatov —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Oncology,
orcid.org/0000-0001-6211-6875

Viktoria V. Zhavoronkova —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Oncology,
orcid.org/0000-0002-3403-7931

Alexey G. Chukhnin —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Oncology, Haematology
and Transplantation, Institute
of Continuing Medical and
Pharmaceutical Education,
orcid.org/0000-0002-5124-6604

Dmitriy L. Speransky —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Depart-
ment of Oncology, Haematol-
ogy and Transplantation,
Institute of Continuing Medical
and Pharmaceutical Education,
orcid.org/0000-0002-4362-1603

Tatiana F. Deviatchenko —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Oncology, Haematology
and Transplantation, Institute
of Continuing Medical and
Pharmaceutical Education,
orcid.org/0000-0002-4204-0743

Введение

Рак слизистой оболочки полости рта (РПР) является самым распространенным видом плоскоклеточного рака органов головы и шеи и входит в десятку наиболее частых злокачественных заболеваний. В нашей стране за последнее десятилетие заболеваемость раком данной локализации увеличилась на 22,58 % (среднегодовой прирост — 2,01 %). В 2018 г. в Российской Федерации зарегистрировано 6723 случая РПР, из них 94 — в Волгоградской области [1].

Высокая заболеваемость РПР отмечается в Южной и Юго-Восточной Азии (Шри-Ланка, Индия, Пакистан), ряде стран Европы (Франция, Венгрия, Словакия, Словения), Латинской Америки и Карибского бассейна (Бразилия, Уругвай, Пуэрто-Рико), а также Тихоокеанского региона (Папуа — Новая Гвинея, Меланезия) [2–7].

Хотя опухоли слизистой полости рта относятся к новообразованиям наружной локализации, диагностика их на раннем этапе остается достаточно низкой. До 65,4 % пациентов поступают в специализированные лечебные учреждения с местнораспространенным процессом, что приводит к высокой одногодичной и общей летальности [6–10].

Распространенность опухолевого процесса в совокупности со сложными топографо-анатомическими взаимоотношениями в этой области обуславливает выполнение расширенно-комбинированных операций, что приводит к образованию мягко-тканевых дефектов и нарушению таких важных функций, как глотание, жевание, речь. Все это затрудняет реабилитацию оперированных больных [11–15].

Целью исследования является оценка эффективности использования субментального кожно-мышечного лоскута при реконструкции дефектов полости рта

после расширенно-комбинированных резекций по поводу рака.

Материалы и методы

Техника субментального кожно-мышечного лоскута впервые описана D. Martin et al. в 1993 году [8, 11–13]. Субментальный лоскут, который мы активно используем в своей практике, обладает, на наш взгляд, хорошей функциональностью, не требует использования микрососудистой техники. Это, в свою очередь, значительно упрощает и уменьшает время забора трансплантата. Одним из недостатков данной техники можно считать относительно небольшую мобильность лоскута, что компенсируется забором кожной площадки и мягкой тканей подбородочной зоны большей площади (рис. 1).

Лоскут представляет собой кожно-фасциальную площадку с подкожно-жировой клетчаткой, а также включением элементов двубрюшной и подбородочно-подъязычной мышцы при необходимости заполнить обширный дефект. Кровоснабжение осуществляется субментальными артерией и веной, ветвями лицевых сосудов. Границы лоскута: поперечно — от края тела нижней челюсти до уровня подъязычной кости, продольно — от угла до угла нижней челюсти. Лоскут может достигать размеров от 7,0 до 18,0 см, в зависимости от поставленных целей. Дуга ротации лоскута зависит от его размеров и длины питающей ножки. Последняя может быть увеличена за счет мобилизации и перевязки лицевых сосудов дистальнее отхождения субментальных ветвей. Постоянство анатомии артериальной системы лоскута не сопровождается постоянством анатомии венозной системы, что может быть причиной венозной недостаточности лоскута.

Наша клиника располагает опытом 112 реконструкций дефектов полости рта с использованием субментального кожно-мышечного лоскута в сочетании с расширенной операцией, выполненных в период с 2015 по 2020 год. Во всех случаях опухоль была представлена плоскоклеточным раком различной степени зрелости. Мужчины оперированы в 83 (74,1 %) случаях, женщины — в 29 (25,9 %) наблюдениях. Возраст пациентов колебался от 42 до 75 лет, средний возраст составил 55 лет.

В 43 случаях (38,4 %) опухоль поражала дно полости рта, в 40 (35,7 %) — боковую поверхность языка, в 20 (17,9 %) — слизистую щеки и в 9 (8,0 %) наблюдениях — альвеолярный отросток нижней челюсти. У 6 (5,4 %) пациентов отмечался переход опухоли на ротоглотку. Распространенность опухолевого процесса соответствовала критерию T1 в 2 (1,8 %) случаях, T2 — в 45 (40,2 %), T3 — в 59 (52,6 %) и T4a — в 6 (5,4 %) наблюдениях. Поражение регионарных лимфатических узлов отмечено у 77 (68,8 %) пациентов в объеме: N1 — 33, N2a — 16, N2b — 18, N2c — 8, N3b — 2.

В 88 (78,6 %) наблюдениях операция выполнялась по поводу первичного опухолевого поражения, у 24 (21,4 %) пациентов — в результате рецидива рака после дистанционной лучевой терапии (18) и ранее выполненного иссечения опухоли (6).

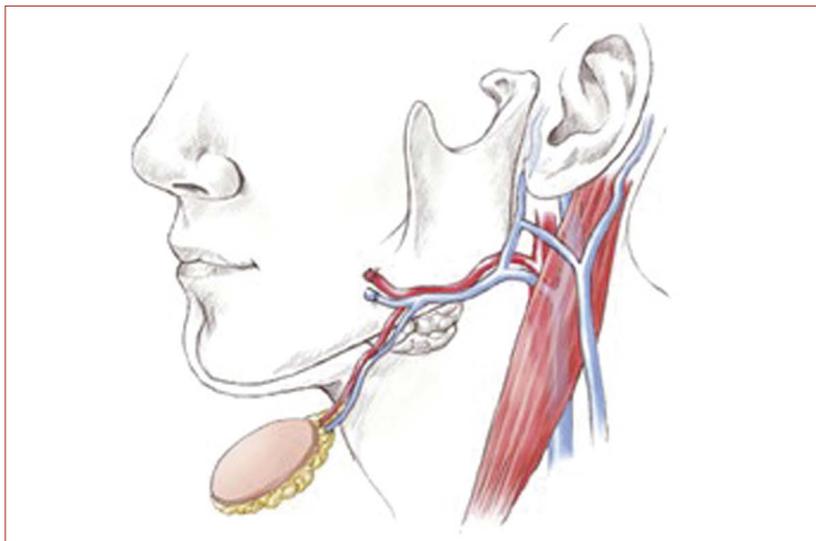


Рисунок 1. Схема мобилизованного субментального лоскута на сосудистой ножке, использованы ветви лицевых артерии и вены. (Рисунок взят из открытых источников.)

Figure 1. Mobilised submental pedicle flap diagram, involvement of facial artery and venous branches. (Figure taken from public sources.)



Рисунок 2. Пациентка И. Состояние до начала лечения
Figure 2. Patient I., before treatment



Рисунок 3. Пациентка И. Вид раны после проведенной гемиглосэктомии слева
Figure 3. Patient I., wound after left hemiglossectomy

Результаты и обсуждение

В зависимости от локализации опухолевого процесса выполнялись операции различного типа: резекция языка, тканей дна полости рта, краевая и сегментарная резекция нижней челюсти. В случаях необходимости доступа к ротоглотке применяли латеральную мандибулотомию с остеотомией в виде «ступени» или в виде «замка», с последующим остеосинтезом нижней челюсти при помощи титановых пластин.

Во всех случаях резекционный компонент операции сопровождался одномоментной лимфодиссекцией. Объем лимфодиссекции определялся в зависимости от поражения зон лимфооттока шеи, при центральной локализации опухоли выполнялась билатеральная лимфодиссекция. Расширенная лимфодиссекция в модификации операции Крайля проводилась в 9 случаях у пациентов с распространенным регионарным метастатическим процессом. Резекции дна полости рта сопровождалась комбинированной резекцией альвеолярного отростка нижней челюсти в объеме от краевой резекции в 28 случаях, до сегментарной резекции нижней челюсти в 6 случаях.

В качестве иллюстрации проведенной нами работы представляем два клинических примера.

Пример № 1. Пациентка И., 45 лет, находилась на лечении в хирургическом отделении № 1 с 30.06.2015 по 30.07.2015 г. с диагнозом: злокачественное новообразование (ЗНО) боковой поверхности языка слева рТ3N1M0. Объективно отмечалось поражение левой боковой поверхности языка 4,5×3,5×3,0 с глубоким поражением мышц языка. Отмечается увеличение подчелюстных лимфатических узлов слева (рис. 2). 14.07.2015. Операция: Гемиглосэктомия слева с резекцией корня языка, расширенная шейная лимфаденэктомия слева (рис. 3).

Ввиду обширности дефекта языка от его кончика до корня с целью реабилитации и восстановле-

ния голосовой, жевательной и глотательной функции выполнена пластика дефекта субментальным кожно-мышечным лоскутом на питающей ножке из лицевых сосудов. Послеоперационный период протекал гладко, швы сняты на 14-е сутки, продленное зондовое питание до 2 недель. Фиксация лоскута удовлетворительная, без отторжения.

Гистологическое заключение № 23511-26 от 20.07.2015 г.: 1) опухоль — плоскоклеточный неороговевающий рак; 2) подчелюстные лимфатические узлы слева — хронический лимфаденит; 3) левые шейные лимфатические узлы — в одном из узлов обнаружен метастаз рака.

Пациентка осмотрена через 3 месяца после операции: отмечается полное приживание лоскута, целостность языка восстановлена, достигнута полная функциональная реабилитация — артикуляция и глотание (рис. 4).



Рисунок 4. Пациентка И. Состояние полости рта спустя 3 месяца после операции
Figure 4. Patient I., buccal condition past 3 months after surgery



Рисунок 5. Пациентка К. Рецидив плоскоклеточного рака слизистой правой щеки после лучевой терапии. Граница опухоли размером 4 см отмечена пунктиром
Figure 5. Patient K., recurrent squamous cell carcinoma of right cheek mucosa after radiotherapy, 4-cm tumour outlined in dash

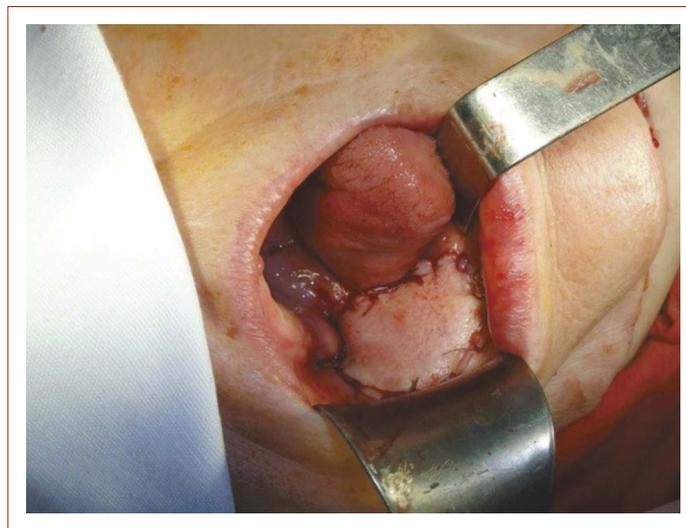


Рисунок 6. Пациентка К. Состояние после завершения реконструктивного этапа операции
Figure 6. Patient K., condition after reconstructive phase of surgery

Пример № 2. Пациентка К., 1947 г.р., находилась на лечении в хирургическом отделении № 1 с 31.08.2015 по 07.09.2015 г. с диагнозом: ЗНО слизистой щеки справа T2N0M0. Состояние после дистанционной лучевой терапии (03.03.2014 г. СОД 50 Гр). Местный рецидив (рис. 5).

03.09.2015. Операция: резекция слизистой, мягких тканей правой щечной и ретромолярной области, пластическое закрытие дефекта субментальным кожно-мышечным лоскутом. Послеоперационный период без осложнений. Швы сняты на 14-е сутки, питание через зонд в течение 2 недель. Лоскут в полости рта фиксирован надежно, без признаков некроза. Гистологическое исследование: № 25469 от 03.08.2015 г. Плоскоклеточный неороговевающий рак (рис. 6).

Шестилетний опыт использования субментального кожно-мышечного лоскута с целью пластического замещения дефектов тканей позволил нам существенно расширить показания к обширным резекциям тканей полости рта в сочетании с расширенными, в том числе билатеральными, лимфодиссекциями.

Нами не выявлено ни одного случая тотального некроза трансплантата. В качестве особенностей хирургической техники нами отмечены варианты впадения лицевой вены в зачелюстную, внутреннюю яремную, язычную и верхнюю щитовидную вены. Наиболее коротким вариантом является «атласный» первый вариант. Это нужно учитывать при планировании хирургического лечения.

Данную методику целесообразно использовать для замещения дефектов покровных тканей органов передней поверхности шеи, нижней и средней зон лица: ротоглотки, гортаноглотки, корня и тела языка, дна полости рта, щеки, ретромолярной области, кожи. Противопоказанием для использования субментального лоскута является наличие регионарного

метастатического процесса в зоне мобилизации сосудистого пучка лоскута. Относительным противопоказанием может быть предшествующая шейная лимфодиссекция на стороне поражения, однако эта проблема решается мобилизацией лоскута на противоположной стороне шеи.

Осложнения в послеоперационном периоде возникли в 32 (28,6 %) случаях: гематома (5), краевой некроз трансплантата (11), нагноение послеоперационной раны (12), отек верхних дыхательных путей (2), несостоятельность швов с формированием спонтанной оростомы (2). Летальных исходов не было.

Заключение

Использование субментального кожно-мышечного лоскута в сочетании с расширенной или расширенно-комбинированной операцией при РПП заметно повышает резектабельность опухолей данной локализации и улучшает функциональные результаты лечения больных. Используемая методика позволяет расширить показания к увеличению объема оперативного пособия, значительно уменьшая количество послеоперационных осложнений, а также является перспективным методом, позволяющим увеличить радикализм операции. Применение данного вида пластики решает эстетические вопросы, возвращает нормальные функции речи и пищеварения. Это положительно отражается на качестве жизни пациентов и их социальной адаптации.

Информированное согласие.

Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2019. 250 с.
- Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884–94. PMID: 26617944
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Саприна О.А., Азизян Р.И., Бржезовский В.Ж., Медунов А.М., Романов И.С., Аллахвердиева Г.Ф. и др. Использование субментального лоскута в реконструкции дефектов головы и шеи. *Сибирский онкологический журнал.* 2018;17(3):51–7. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-51-57
- Захаров А.С., Гузь А.О., Гарева А.В., Соколова М.И. Возможности применения субментального лоскута при замещении послеоперационных дефектов орофарингеальной зоны. В кн.: *Материалы Первого Международного Форума онкологии и радиологии.* М.; 2018. С. 175.
- Рагимов Ч.Р., Ахундов А.А., Файзалиев И.М., Рагимли М.Ч., Кулиев Ш.Э., Сафаров Д.А. Реконструкция полнослойных дефектов щечной области, возникших после удаления опухолей, с применением модифицированной методики взятия субментального лоскута. *Опухоли головы и шеи.* 2018;8(2):27–33. DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-2-27-33
- Dhanuthai K., Rojanawatsirivej S., Thosaporn W., Kintarak S., Subarnbhesaj A., Darling M., et al. Oral cancer: a multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23(1):e23–9. DOI: 10.4317/medoral.21999
- Martin D., Pascal J.F., Baudet J., Mondie J.M., Farhat J.B., Athoum A., et al. The submental island flap: a new donor site. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92(5):867–73. PMID: 8415968
- Sumarroca A., Rodriguez-Bauzá E., Vega C., Fernández M., Masià J., Quer M., et al. Reconstruction of oral cavity defects with FAMM (facial artery musculomucosal) flaps. Our experience. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015;66(5):275–80. DOI: 10.1016/j.otorri.2014.10.003
- Kim D.Y., Alfadil L.O., Ahn K.M., Lee J.H. Reconstruction of thin and pliable oral mucosa after wide excision of oral cancer using a trimmed anterolateral thigh free flap as an adipofascial flap. *J Craniofac Surg.* 2018;29(4):e394–6. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004404
- Faisal M., Adeel M., Riaz S., Anwar A., Rashid A., Usman S., et al. The submental island flap in head and neck cancer. *Ann Maxillofac Surg.* 2018;8(2):287–91. DOI: 10.4103/ams.ams_225_18
- Pradhan P., Samal D.K., Preetam C., Parida P.K. Summental island flap reconstruction for carcinoma of the oral cavity: experience in 30 cases. *Word J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;5(3):65–70. DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.03.007
- Chen W.L., Yang Z.H., Huang Z.Q., Wang Y.Y., Wang Y.J., Li J.S. [Reverse facial artery-submental artery island myocutaneous flap for reconstruction of oral and maxillofacial defects following cancer ablation]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2007;42(10):629–30. Chinese. PMID: 18215376
- Hakeem A.H., Hakeem I.H., Wani F.J. Single-stage reconstruction of large defect of oral commissure and lips by submental artery island flap. *Natl J Maxillofac Surg.* 2018;9(2):222–4. DOI: 10.4103/njms.NJMS_61_16
- Montero P.H., Patel S.G. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):491–508. DOI: 10.1016/j.soc.2015.03.006

References

- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (editors). Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Centre for Radiology; 2019. 250 p. (In Russ.).
- Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884–94. PMID: 26617944
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Saprina O.A., Azizyan R.I., Brzhezovsky V.Z., Mudunov A.M., Romanov I.S., Allahverdiyeva G.F., et al. The use of the submental flap in reconstruction of head and neck defects. *Siberian journal of oncology.* 2018;17(3):51–7 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-51-57
- Zakharov A.S., Guz A.O., Gareva A.V., Sokolova M.I. Possibilities of using a submental flap by restoration of postoperative defects in the oropharyngeal area. In: *Proceedings of the First International Forum of Oncology and Radiology.* Moscow; 2018. P. 175 (In Russ.).
- Rahimov C.R., Akhundov A.A., Farzaliev I.M., Rahimli M.C., Kuliev S.E., Safarov D.A. Reconstruction of full-thickness cheek defects formed after tumor removal using a modified technique for submental flap dissection. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2018;8(2):27–33 (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2018-8-2-27-33
- Dhanuthai K., Rojanawatsirivej S., Thosaporn W., Kintarak S., Subarnbhesaj A., Darling M., et al. Oral cancer: a multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23(1):e23–9. DOI: 10.4317/medoral.21999
- Martin D., Pascal J.F., Baudet J., Mondie J.M., Farhat J.B., Athoum A., et al. The submental island flap: a new donor site. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92(5):867–73. PMID: 8415968
- Sumarroca A., Rodriguez-Bauzá E., Vega C., Fernández M., Masià J., Quer M., et al. Reconstruction of oral cavity defects with FAMM (facial artery musculomucosal) flaps. Our experience. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015;66(5):275–80. DOI: 10.1016/j.otorri.2014.10.003
- Kim D.Y., Alfadil L.O., Ahn K.M., Lee J.H. Reconstruction of thin and pliable oral mucosa after wide excision of oral cancer using a trimmed anterolateral thigh free flap as an adipofascial flap. *J Craniofac Surg.* 2018;29(4):e394–6. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004404
- Faisal M., Adeel M., Riaz S., Anwar A., Rashid A., Usman S., et al. The submental island flap in head and neck cancer. *Ann Maxillofac Surg.* 2018;8(2):287–91. DOI: 10.4103/ams.ams_225_18
- Pradhan P., Samal D.K., Preetam C., Parida P.K. Summental island flap reconstruction for carcinoma of the oral cavity: experience in 30 cases. *Word J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;5(3):65–70. DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.03.007
- Chen W.L., Yang Z.H., Huang Z.Q., Wang Y.Y., Wang Y.J., Li J.S. [Reverse facial artery-submental artery island myocutaneous flap for reconstruction of oral and maxillofacial defects following cancer ablation]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2007;42(10):629–30. Chinese. PMID: 18215376
- Hakeem A.H., Hakeem I.H., Wani F.J. Single-stage reconstruction of large defect of oral commissure and lips by submental artery island flap. *Natl J Maxillofac Surg.* 2018;9(2):222–4. DOI: 10.4103/njms.NJMS_61_16
- Montero P.H., Patel S.G. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):491–508. DOI: 10.1016/j.soc.2015.03.006



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-138-143>

Эффективность использования эндовидеоскопической пахово-бедренной лимфаденэктомии в лечении метастатической меланомы кожи

Егоренков Виталий Викторович — к.м.н., заместитель директора по медицинской части (по хирургической помощи), orcid.org/0000-0002-6232-257X

Моисеенко Федор Владимирович — д.м.н., профессор, онкологическое химиотерапевтическое (противоопухолевой лекарственной терапии) биотерапии отделение, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0003-2544-9042

Волков Никита Михайлович — к.м.н., отделения химиотерапевтического и радиотерапевтического профилей, orcid.org/0000-0002-6232-257X

Молчанов Максим Сергеевич — отделение кожи, костей и мягких тканей

Равкина Мария Сергеевна — отделение кожи, костей и мягких тканей

Абдулова Нурино Хамдуллоевна — к.м.н., амбулаторно-консультативное отделение, orcid.org/0000-0001-5236-0241

Линец Алла Владимировна — консультативно-диагностическое отделение микологической клиники

Хайрутдинов Владислав Ринатович — д.м.н., доцент, кафедра и клиника кожных и венерических болезней

Ибрагимов Абдул Мажид — отделение кожи, костей и мягких тканей

Моисеенко Владимир Михайлович — д.м.н., профессор, директор, orcid.org/0000-0003-4807-7915

В.В. Егоренков¹, Ф.В. Моисеенко^{1,2,4,}, Н.М. Волков¹, М.С. Молчанов¹, М.С. Равкина¹, Н.Х. Абдулова¹, А.В. Линец², В.Р. Хайрутдинов³, А.М. Ибрагимов¹, В.М. Моисеенко¹*

¹ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Россия, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Россия, Санкт-Петербург

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Россия, Санкт-Петербург

* **Контакты:** Моисеенко Федор Владимирович, e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Аннотация

Цель. Оценить целесообразность и преимущества видеоскопического метода пахово-бедренной лимфаденэктомии (ЭВС-ЛАЭ) относительно стандартного открытого метода (ОЛАЭ) у больных злокачественной меланомой кожи и метастатическим поражением регионарных паховых и/или бедренных лимфатических узлов.

Материалы и методы. С 2013 по 2016 г. на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр (онкологический)» было выполнено 86 пахово-бедренных ЛАЭ у пациентов с меланомой кожи. ЭВС-ЛАЭ была использована у 48 (54,7 %) пациентов, остальным была выполнена ОЛАЭ.

Результаты и обсуждение. В исследование были включены 72 пациента. ЭВС-ЛАЭ была использована у 48 (54,7 %) пациентов, остальным 24 была выполнена ОЛАЭ. Средняя длительность ЭВС-ЛАЭ составила 90 минут (от 60 до 160 минут). Выраженные осложнения были выявлены у 4/48 (8 %) пациентов в группе ЭВС-ЛАЭ и у 16/24 (66 %) в группе открытого доступа, что отражает достоверно меньшую частоту осложнений в экспериментальной группе (хи-квадрат $p > 0,000$). В экспериментальной группе период лимфореи был короче (более 7 дней у 5/48 пациентов против 3/24 в группе ОЛАЭ, а более 14 дней — только в группе открытого доступа — 11/24; хи-квадрат $p > 0,000$). Достоверных различий в безрецидивной выживаемости между группами выявлено не было, абсолютные значения были выше в группе ЭВС-ЛАЭ: 22,6 месяца (95 % ДИ 14,8–30,4, $p = 0,087$) против 9,4 месяца (95 % ДИ 0,0–18,9, $p = 0,087$) в группе ОЛАЭ. Медиана ОВ составила в группе ЭВС-ЛАЭ 52,3 месяца (95 % ДИ 30,5–74,1, $p = 0,996$), а в группе ОЛАЭ — 39,9 месяца (95 % ДИ 30,6–49,2, $p = 0,996$).

Заключение. Эндовидеоскопическая пахово-бедренная лимфаденэктомия позволяет радикально удалить пахово-бедренные лимфатические узлы, как и в обычной хирургической диссекции. Наши результаты показывают, что метод снижает количество послеоперационных осложнений со стороны раны. Онкологические результаты сопоставимы с группой получавших стандартное оперативное вмешательство.

Ключевые слова: метастазы лимфатической системы, метастатическая кожная меланома, сторожевой лимфатический узел, лимфаденэктомия, видеоскопия, послеоперационные осложнения

Для цитирования: Егоренков В.В., Моисеенко Ф.В., Волков Н.М., Молчанов М.С., Равкина М.С., Абдулова Н.Х., Линец А.В., Хайрутдинов В.Р., Ибрагимов А.М., Моисеенко В.М. Эффективность использования эндовидеоскопической пахово-бедренной лимфаденэктомии в лечении метастатической меланомы кожи. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):138–143. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-138-143>

Efficacy of Videoendoscopic Inguinal Femoral Lymphadenectomy for Management of Metastatic Skin Melanoma

Vitaly V. Egorenkov¹, Fedor V. Moiseenko^{1,2,4,*}, Nikita M. Volkov¹, Maksim S. Molchanov¹, Mariya S. Ravkina¹, Nuriniso Kh. Abduloeva¹, Alla V. Linets², Vladislav R. Khairutdinov³, Abdul M. Ibragimov¹, Vladimir M. Moiseyenko¹

¹ St. Petersburg Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncologic), St. Petersburg, Russian Federation

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation

* **Correspondence to:** Fedor V. Moiseenko, e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Abstract

Aim. Assessment of the utility and advantage of videoendoscopic inguinal femoral lymphadenectomy (VE-LAD) over the standard open technique (OLAD) in patients with malignant skin melanoma and metastatic lesions of regional inguinal and/or femoral lymph nodes.

Materials and methods. The Saint-Petersburg Clinical Research Centre for Specialty Medical Aid in Oncology managed 86 inguinal femoral LADs in melanoma patients over 2013–2016. VE-LAD was rendered in 48 (54.7 %) cases, and OLAD otherwise.

Results and discussion. A total of 72 patients were included in the study. VE-LAD was performed in 48 (54.7 %) cases, and OLAD otherwise. An average VE-LAD duration was 90 (60 to 160) min. Severe complications were observed in 4/48 (8 %) VE-LAD and 16/24 (66 %) OLAD cases, which reveals a significantly lower complication rate in the study cohort (chi-square $p > 0.000$). Lymphorrhoea was shorter in the study cohort (> 7 days in 5 patients vs. 3/24 and > 14 days only in 11/24 OLAD cases; chi-square $p > 0.000$). No significant differences in relapse-free survival were observed between the cohorts, with higher absolute values of 22.6 months in the VE-LAD (95 % CI 14.8–30.4, $p = 0.087$) vs. 9.4 months (95 % CI 0.0–18.9, $p = 0.087$) in OLAD cohort. A median OS was 52.3 months (95 % CI 30.5–74.1, $p = 0.996$) in the VE-LAD vs. 39.9 months (95 % CI 30.6–49.2, $p = 0.996$) in OLAD cohort.

Conclusion. Videoendoscopic inguinal femoral lymphadenectomy allows a radical inguinal femoral lymph node removal alike in conventional surgical dissection. Our results indicate the method performance towards reduced postoperative wound complications. The oncological indicators are comparable to the traditional surgery cohort.

Keywords: lymphatic metastases, metastatic skin melanoma, sentinel lymph node, lymphadenectomy, video endoscopy, postoperative complications

For citation: Egorenkov V.V., Moiseenko F.V., Volkov N.M., Molchanov M.S., Ravkina M.S., Abduloeva N.Kh., Linets A.V., Khairutdinov V.R., Ibragimov A.M., Moiseyenko V.M. Efficacy of Videoendoscopic Inguinal Femoral Lymphadenectomy for Management of Metastatic Skin Melanoma. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):138–143. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-138-143>

Vitaly V. Egorenkov —
Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Therapy (surgery),
orcid.org/0000-0002-6232-257X

Fedor V. Moiseenko —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology, Chemotherapy (anticancer drug therapy) and Biotherapy, Department of Oncology,
orcid.org/0000-0003-2544-9042

Nikita M. Volkov —
Cand. Sci. (Med.), Departments of Chemotherapy and Radiotherapy,
orcid.org/0000-0002-6232-257X

Maksim S. Molchanov —
Department of Skin, Bone and Soft Tissue

Mariya S. Ravkina —
Department of Skin, Bone and Soft Tissue

Nuriniso Kh. Abduloeva —
Cand. Sci. (Med.), Department of Outpatient Counselling,
orcid.org/0000-0001-5236-0241

Alla V. Linets —
Department of Outpatient Counselling, Mycology Clinic

Vladislav R. Khairutdinov —
Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department and Clinic of Skin and Venereal Diseases

Abdul M. Ibragimov —
Department of Skin, Bone and Soft Tissue

Vladimir M. Moiseyenko —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Director,
orcid.org/0000-0003-4807-7915

Введение

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, с учетом определения микрометастазов при биопсии сигнального лимфатического узла, встречается у 39,5 % больных меланомой [1]. Наличие метастатического поражения регионарных лимфатических коллекторов существенно снижает вероятность излечения от заболевания и требует проведения агрессивных мероприятий по воздействию на зоны лимфооттока, что чревато даже в случае отсутствия рецидива болезни долгосрочными последствиями для пациента [2].

Лечение местнораспространенной меланомы с метастатическими поражениями лимфатических узлов включает в себя резекцию первичного очага с отрицательным краем резекции и регионарными лимфатическими узлами. Лимфаденэктомия выполняется при наличии пальпируемых узлов при физикальном осмотре или у пациентов с положительной биопсией сторожевого узла [3]. При меланоме кожи нижних конечностей открытая паховая лимфаденэктомия является стандартной операцией при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов. Данное хирургическое вмешательство обычно связано с довольно высокой вероятностью осложнений хирургического лечения, связанных как с раневой поверхностью и ее инфицированием, так и некрозом кожных лоскутов [4–6].

Видеоэндоскопическая паховая лимфаденэктомия была разработана как альтернативный метод хирургического удаления регионарных лимфатических узлов, позволяющий добиться сходных онкологических результатов на фоне более низкого числа послеоперационных осложнений [7, 8]. Впервые данная процедура описана в 2003 г. J. Bishoff et al. [9]. Авторы выполнили данное оперативное вмешательство на двух трупных моделях и одном человеке. В 2006 году M. Tobias-Machado et al. сообщили о 10 выполненных операциях с отличным результатом [10]. R. Sotelo et al. доложили о 14 операциях, выполненных у пациентов с раком полового члена, после которых не было выявлено осложнений со стороны послеоперационной раны [11]. При меланоме K. Dellman et al. описали данную операцию у пяти пациентов, а B. Martin et al. опубликовали опыт выполненных операций у 18 пациентов с хорошими результатами: отсутствие осложнений со стороны послеоперационной раны, количество удаленных лимфатических узлов соответствовало объему, как и при открытой операции [12, 13].

В нашем исследовании мы сравнивали хирургические результаты, полученные с помощью двух различных подходов: пахово-бедренной открытой и эндовидеоскопической лимфаденэктомии у пациентов с местнораспространенной формой меланомы кожи нижней конечности.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр (онкологический)» с 2013 по 2016 г. В исследовании предлагалось принять участие больным в соответствии со следующими критериями включения:

- желание принять участие в исследовании и подписать информированное согласие;
 - диагноз меланомы и метастатическое поражение регионарных паховых и/или бедренных лимфатических узлов (сT1a–4b N1–3) без отдаленных метастазов;
 - клинические показания для выполнения пахово-бедренной лимфаденэктомии: в случае обнаружения микрометастазов в сторожевом лимфатическом узле, а также всем пациентам с резектабельной меланомой кожи III стадии (выявленные метастазы в лимфатические узлы при инструментальном обследовании или при исследовании сигнального лимфатического узла).
- Перед проведением хирургического этапа проводилась оценка распространения заболевания. С этой целью выполнялось ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов, органов брюшной полости, органов малого таза. Как альтернативу можно выполнить компьютерную томографию этих зон, а также органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию головного мозга с внутривенным контрастированием. Наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов устанавливалось посредством тонкоигольной биопсии под ультразвуковой навигацией на догоспитальном этапе или интраоперационной биопсии сторожевого узла.

Хирургическая техника эндовидеоскопической лимфаденэктомии

В работе мы применяли методику эндовидеоскопической лимфаденэктомии (ЭВС-ЛАЭ), подробно описанную P. Yuan et al. [8]. Вкратце: горизонтальный разрез длиной 3–5 см производился с отступом на 2 см вниз от вершины бедренного треугольника, и 2 разреза — с отступом на 2 см к наружной стороне от середины латеральных краев бедренного треугольника — для 5-мм портов. При помощи ножниц под контролем зрения вскрывалась поверхностная пластинка широкой фасции, устанавливались 5-мм порты, инсуфляция углекислого газа до 15 мм рт. ст. Выполнено выделение подкожно-жировой клетчатки от кожного лоскута при помощи ультразвукового диссектора. Границы диссекции такие же, как при открытой операции. При помощи ультразвукового диссектора производилось отделение подкожной клетчатки от кожи передней поверхности бедра над бедренным треугольником и с отступом от его краев на 2 см в стороны. После достижения фасции портняжной мышцы латерально и фасции длинной приводящей мышцы медиально выделялась и клипировалась большая подкожная вена. После достижения поверхностного листка широкой фасции производилось его рассечение, а затем выделялась жировая клетчатка с лимфоузлами, лежащая на бедренных сосудах. Добавочная подкожная вена, поверхностные половые и поверхностные эпигастральные сосуды, а также поверхностная артерия, огибающая подвздошную кость, выделялись и раздельно лигировались при помощи многозарядного клип-аппликатора. После достижения места впадения большой подкожной вены

в бедренную вену производилось клипирование и пересечение большой подкожной вены. Жировая клетчатка с лимфоузлами извлекалась из раны через канал порта, при большом объеме удаленного материала — через разрез в левой паховой складке. После удаления препарата производился заключительный обзор области хирургического вмешательства и ее дренирование через каналы ранее установленных портов.

Хирургическая техника открытой лимфаденэктомии

В рамках контрольной группы больным проводилась открытая паховая лимфаденэктомия (ОЛАЭ). Процедура проводилась в соответствии с методикой подвздошно-пахово-бедренной лимфаденэктомии, предложенной Дюкеном в 1934 г. Так, данный этап состоит в удалении лимфатических узлов пахово-бедренной области, включая поверхностные и глубокие паховые лимфатические узлы вместе с клетчаткой, поверхностной фасцией и частью большой подкожной вены бедра, лимфатические узлы подвздошной клетчатки. Выполнялся разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки в проекции паховой складки. Кожные лоскуты мобилизовывались краниально и каудально. Обнажались края портняжной мышцы и длинной отводящей мышцы бедра. Клетчатка пахово-подвздошной области мобилизовывалась в препарат отсечением от апоневроза наружной косой мышцы живота до паховой связки. Обнажалась на всем протяжении бедренная треугольника бедренная артерия, а затем бедренная вена. Ветви последних, дренирующие препарат, лигировались и пересекались. Лимфатические узлы мобилизовывались в футляре от бедренной вены. Мобилизовывалось сафено-фemorальное соустье, большая подкожная вена перевязывалась и отсекалась от бедренной вены. Выполнялась ревизия левой подвздошной области на предмет измененных лимфатических узлов. После удаления препарата производилось дренирование раны трубками вакуум-системы, дренажи устанавливались под кожно-фасциальные лоскуты медиально и латерально. Восстановлена целостность паховой связи непрерывным швом. Шов раны — внутрикожным швом.

Конечной точкой исследования являлось сравнение частоты хирургических осложнений в группе ЭВС-ЛАЭ и открытого доступа. В рамках проведенного лечения у всех больных были оценены следующие осложнения хирургического этапа лечения: некроз кожного лоскута, нагноение п/о раны, кровотечение (менее 100 мл, от 100–250 мл), лимфорей (>14 дней), диастаз раны.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 72 пациента. В 29,1 % случаев лимфаденэктомия сочеталась с удалением первичного очага. Эндовидеоскопическая техника вмешательства была использована у 48 (66,7 %) пациентов, остальным была выполнена ОЛАЭ. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по полу и локализации первичной опухоли. В группе ЭВС-ЛАЭ средний возраст

	Эндовидеоскопическая лимфаденэктомия (n = 48)	Открытая ЛЭ (n = 24)	Всего (n = 72)
Пол			
Мужчины	15 (31,25 %)	6 (25 %)	21 (29,1 %)
Женщины	34 (70,8 %)	17 (70,8 %)	51 (70,8 %)
Средний возраст (мин — макс)	35–45	60–69	
Локализация опухоли			
Без первичного очага	5 (10,4 %)	1 (4,1 %)	6 (8,3 %)
Бедро	7 (14,5 %)	2 (8,3 %)	9 (12,5 %)
Голень	21 (43,75 %)	9 (37,5 %)	30 (41,6 %)
Подколенная область	0 (0 %)	1 (4,1 %)	1 (1,38 %)
Вульва	0 (0 %)	3 (12,5 %)	3 (4,1 %)
Стопа	10 (20,8 %)	6 (25 %)	16 (22,18 %)
Передняя брюшная стенка	2 (4,1 %)	1 (4,1 %)	3 (4,1 %)
Пупочное кольцо	1 (2,08 %)	0 (0 %)	1 (1,38 %)
Поясничная область	2 (4,1 %)	1 (4,1 %)	3 (4,1 %)
Первичная опухоль			
Tx	0 (0 %)	5 (20,8 %)	5 (6,9 %)
T0	5 (10,4 %)	1 (4,1 %)	6 (8,3 %)
T1b	1 (2,08 %)	1 (4,1 %)	2 (2,7 %)
T2a	1 (2,08 %)	0 (0 %)	1 (1,38 %)
T2b	5 (10,4 %)	2 (8,3 %)	7 (9,7 %)
T3a	6 (12,5 %)	1 (4,1 %)	7 (9,7 %)
T3b	5 (10,4 %)	5 (20,8 %)	10 (13,8 %)
T4a	3 (6,25 %)	0 (0 %)	3 (4,1 %)
T4b	22 (45,8 %)	14 (58,3 %)	36 (50 %)
Поражение л/у			
N1b	25 (50 %)	8 (36,4 %)	33 (45,9 %)
N2b	25 (50 %)	14 (63,6 %)	39 (54,1 %)
Число пораженных л/у			
0	2 (4,1 %)	1 (4,1 %)	3 (4,1 %)
1	14 (29,1 %)	5 (20,8 %)	19 (26,3 %)
2	27 (56,25 %)	14 (58,3 %)	42 (58,3 %)
3	4 (5,6 %)	3 (12,5 %)	7 (9,7 %)
4	1 (2,08 %)	0 (0 %)	1 (1,38 %)
Стадия			
IIIA	1 (2,08 %)	0 (0 %)	1 (1,38 %)
IIIB	11 (22,9 %)	3 (12,5 %)	14 (19,4 %)
IIIC	37 (77,08 %)	19 (83,4 %)	56 (77,7 %)
IV	0 (0 %)	1 (4,1 %)	1 (1,38 %)

Таблица 1. Клинические характеристики больных, включенных в исследование
Table 1. Clinical patient profile

пациентов составил 40 лет в отличие от ОЛАЭ, где средний возраст составил 63 года. В группе ОЛАЭ было больше пациентов с более распространенными стадиями первичной опухоли T4b — 53,8 %, чем в группе ЭВС-ЛАЭ

T4b — 45,8 %. В группе ЭВС-ЛАЭ было больше пациентов со стадией заболевания ПШВ — 22,9 %, чем в группе ОЛАЭ ПШВ — 12,5 %. Со стадией заболевания ПШС было больше в группе ОЛАЭ — 83,4 %, чем в группе ЭВС-ЛАЭ — 77,1 %. Стадия заболевания IV была у одного пациента в группе ОЛАЭ. Стоит отметить, что пациенты с категорией N3 не включались в исследование, так как при данном поражении имеется конгломерат лимфатических узлов паховой области, что требует более тщательного выделения сосудисто-нервного пучка бедра, которое технически трудно выполнить эндовидеоскопически.

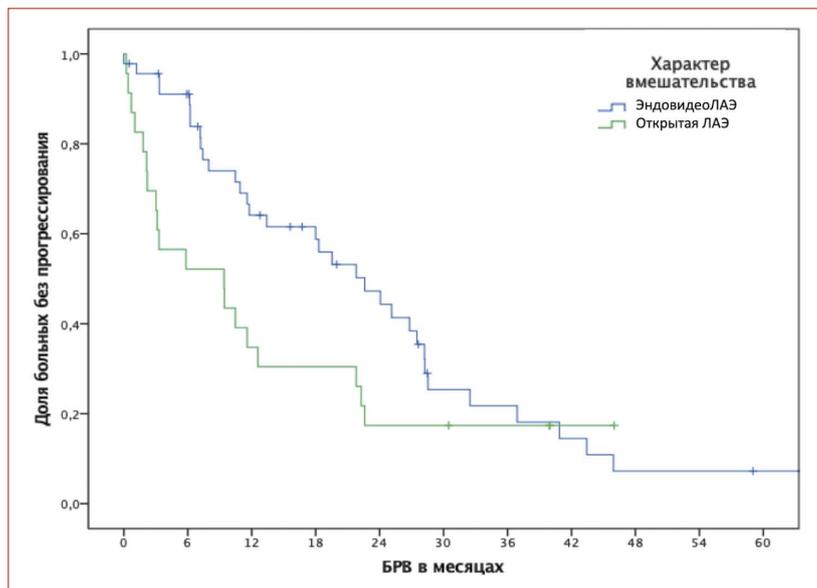


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования, построено методом Каплана — Мейера. Синяя кривая отражает группу ЭВС-ЛАЭ, а зеленая — ОЛАЭ ($p = 0,087$)
 Figure 1. Kaplan-Meier progression-free survival plot, blue curve is VE-LAD, green curve is OLAD cohort ($p = 0.087$)

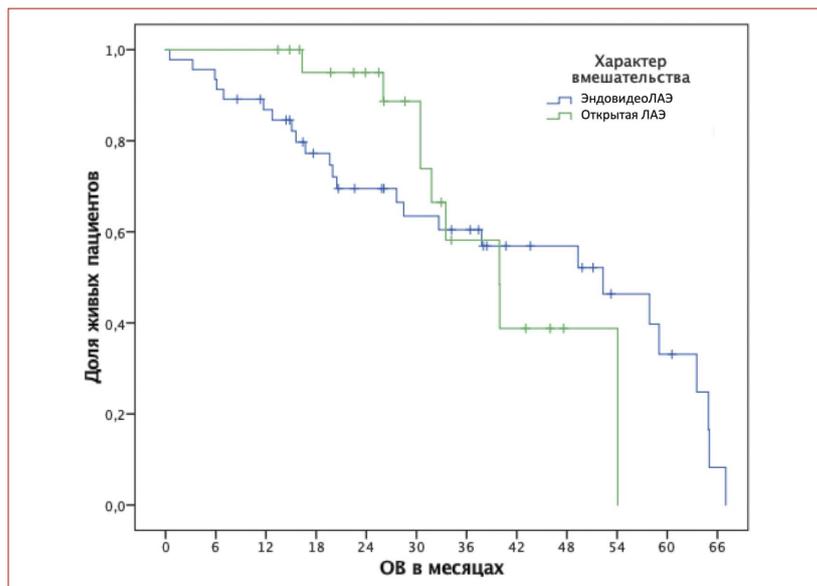


Рисунок 2. Общая продолжительность жизни пациентов после лимфаденэктомии
 Figure 2. Overall life expectancy after lymphadenectomy

Средняя длительность ЭВС-ЛАЭ составила 90 минут (от 60 до 160 минут). Важно отметить, что первые 5 операций длились 160 минут, далее, при увеличении числа операций, затрачиваемое на вмешательство время уменьшалось и после 10 первых операций составило 90 минут. При ОЛАЭ среднее время операции составило 60 минут (от 40 до 100 минут). Конверсия доступа на открытый выполнена в двух случаях в группе ЭВС-ЛАЭ, что связано с неконтролируемым кровотечением из магистральных сосудов.

Серьезные осложнения были выявлены у 4/48 (8 %) пациентов в группе ЭВС-ЛАЭ (1 случай некроза кожного лоскута, 3 случая длительной лимфореи) и у 16/24 (66 %) в группе открытого способа (4 случая некроза кожного лоскута, 11 случаев длительной лимфореи, 2 случая диастазы послеоперационной раны), различия в частоте осложнений оказались статистически достоверными (хи-квадрат $p > 0,000$). Кроме того, в экспериментальной группе длительность лимфореи была значительно меньше (более 7 дней у 5/48 пациентов в группе ЭВС-ЛАЭ против 3/24 в группе ОЛАЭ, а более 14 дней — только в группе открытого доступа — 11/24; хи-квадрат $p > 0,000$), меньше частота выраженной кровопотери (100–250 мл 1/48 в ЭВС-ЛАЭ и 7/24 в группе с открытым доступом; хи-квадрат $p = 0,001$). Важно отметить, что при выполнении ЭВС-ЛАЭ отсутствовали такие осложнения, как диастаз и нагноение послеоперационной раны, которые встречались в группе открытого доступа у больных в группе открытого доступа. Повторные оперативные вмешательства по поводу послеоперационных осложнений выполнены в 1 случае в группе ЭВС-ЛАЭ и в 1 случае в группе ОЛАЭ.

Достоверных различий в безрецидивной выживаемости между группами выявлено не было, тем не менее абсолютные значения были выше в группе ЭВС-ЛАЭ — 22,6 месяца (95 % ДИ 14,8–30,4) против 9,4 месяца (95 % ДИ 0,0–18,9, log rank $p = 0,087$) в группе ОЛАЭ. Медиана ОВ составила в группе ЭВС-ЛАЭ 52,3 месяца (95 % ДИ 30,5–74,1), а в группе ОЛАЭ 39,9 месяца (95 % ДИ 30,6–49,2).

Проведенное исследование позволило достоверно доказать, что пахово-бедренная лимфаденэктомия, выполненная с помощью ставшей уже стандартной методики эндовидеоскопической лимфаденэктомии, позволяет существенно снизить частоту хирургических осложнений. Так, суммарная вероятность некроза кожного лоскута, нагноения п/о раны, выраженного кровотечения (от 100–250 мл), длительной лимфореи (>14 дней), а также диастазы раны была выше в группе открытой лимфаденэктомии (хи-квадрат $p > 0,000$). Крайне важно отметить, что онкологические результаты лимфаденэктомии (общая продолжительность жизни пациентов и безрецидивная выживаемость), выполненной различными доступами, не имели достоверных различий. Тем не менее абсолютные различия в показателях могут быть связаны, во-первых, с отбором пациентов в группу ЭВС-ЛАЭ, а также с меньшей частотой поражения N3 лимфатических узлов. При этом наблюдаемое преимущество в группе ЭВС-ЛАЭ имеет ряд ограничений. Так,

наше исследование не было спланировано с целью достоверного сравнения отдаленных результатов. Кроме того, в некоторых группах наблюдался дисбаланс в важных прогностических характеристиках, таких как возраст и частота поражения лимфатических узлов. Выполнение ЭВС-ЛАЭ является значимой альтернативой стандартной ОЛАЭ и, по нашему мнению, предпочтительней в условиях специализированных онкологических учреждений, владеющих этой техникой [14, 15].

Заключение

Эндовидеоскопическая пахово-бедренная лимфаденэктомия позволяет радикально удалить пахово-бедренные лимфатические узлы без потери принципа радикализма в сравнении со стандартной ОЛАЭ. Наши результаты показывают, что этот метод снижает количество послеоперационных осложнений и не ухудшает онкологические аспекты операций. Точная последовательность выполняемой методики повышает роль хирургической техники и полностью отвечает принципам онкологического радикализма.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- Gonzalez A. Sentinel lymph node biopsy: past and present implications for the management of cutaneous melanoma with nodal metastasis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(Suppl 1):24–30. DOI: 10.1007/s40257-018-0379-0
- Ascierto P.A., Borgognoni L., Botti G., Guida M., Marchetti P., Mocelin S., et al. New paradigm for stage III melanoma: from surgery to adjuvant treatment. *J Transl Med.* 2019;17(1):266. DOI: 10.1186/s12967-019-2012-2
- Falk Delgado A., Zommerodi S., Falk Delgado A. Sentinel lymph node biopsy and complete lymph node dissection for melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):54. DOI: 10.1007/s11912-019-0798-y
- Moncrieff M.D., Sharma R.A., Gathura E., Heaton M.J. Improved perioperative seroma and complication rates following the application of a 2-layer negative pressure wound therapy system after inguinal lymphadenectomy for metastatic cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(10):3692–701. DOI: 10.1245/s10434-020-08513-7
- Baur J., Mathe K., Gesierich A., Weyandt G., Wiegering A., Germer C.T., et al. Morbidity and oncologic outcome after saphenous vein-sparing inguinal lymphadenectomy in melanoma patients. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):99. DOI: 10.1186/s12957-017-1164-x
- Faut M., Heidema R.M., Hoekstra H.J., van Ginkel R.J., Been S.L., Kruijff S., et al. Morbidity after inguinal lymph node dissections: it is time for a change. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(2):330–9. DOI: 10.1245/s10434-016-5461-3
- Leng Q., Li B.K., Mao X.M. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy for penile cancer. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2019;25(9):848–51. PMID: 32233215
- Yuan P., Zhao C., Liu Z., Ou Z., He W., Cai Y., et al. Comparative study of video endoscopic inguinal lymphadenectomy through a hypogastric vs leg subcutaneous approach for penile cancer. *J Endourol.* 2018;32(1):66–72. DOI: 10.1089/end.2017.0455. PMID: 29256632
- Bishoff J., Basler J., Teichman J., Thompson I. Endoscopic subcutaneous modified inguinal lymph node dissection (ESMIL) for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol.* 2003;169:78–81. DOI: 10.21037/tau.2017.06.05
- Tobias-Machado M., Tavares A., Molina W., Zambon J., Medina J., Forseto P., et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VELL): Initial case report and comparison with open radical procedure. *Arch Esp Urol.* 2006;59:849–52. DOI: 10.4321/s0004-06142006000800020
- Sotelo R., Sanchez-Salas R., Carmona O., Garcia A., Mariano M., Neiva G., et al. Endoscopic lymphadenectomy for penile carcinoma. *J Endourol.* 2007;21:364–7. DOI: 10.1089/end.2007.9971
- Dellman K., Kooby D., Organ K., Hsiao W., Master V. Feasibility of a novel approach to inguinal lymphadenectomy: minimally invasive groin dissection for melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:731–7. DOI: 10.1245/s10434-009-0816-7
- Martin B., Master V., Dellman K. Videoscopic inguinal lymphadenectomy for metastatic melanoma. *Cancer Control.* 2013;20:255–60. DOI: 10.1177/107327481302000403
- Postlewait L.M., Farley C.R., Diller M.L., Martin B., Hart Squires M. 3rd, Russell M.C., et al. A minimally invasive approach for inguinal lymphadenectomy in melanoma and genitourinary malignancy: long-term outcomes in an attempted randomized control trial. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(11):3237–44. DOI: 10.1245/s10434-017-5971-7
- Nayak S.P., Pokharkar H., Gurawalia J., Dev K., Chanduri S., Vijayakumar M. Efficacy and safety of lateral approach-video endoscopic inguinal lymphadenectomy (L-VELL) over open inguinal block dissection: a retrospective study. *Indian J Surg Oncol.* 2019;10(3):555–62. DOI: 10.1007/s13193-019-00951-4



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-144-148>

Neuroendocrine Breast Cancer. Clinical Observation. Personalized Approach

Shamil Kh. Gantsev —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0003-2047-963X

Gerhard Schaller —
Prof., Dr. med

Kamil Sh. Gantsev —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0002-7562-5684

Andriy N. Plikhta —
Prof., Dr. med

Shamil R. Kzyrgalin —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0001-9721-108X

Rasul A. Rustamkhanov —
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0003-2047-963X

Shamil Kh. Gantsev¹, Gerhard Schaller², Kamil Sh. Gantsev¹, Andriy N. Plikhta³, Shamil R. Kzyrgalin¹, Rasul A. Rustamkhanov^{1,*}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Breast Care Institute, Munich, Germany

³ Chemilen UG, Eching, Germany

* **Corresponding author:** Rasul A. Rustamkhanov, e-mail: weather86@mail.ru

Abstract

Introduction. Neuroendocrine breast tumors represent a rare subtype of breast cancer, accounting for less than 1 % of all neuroendocrine neoplasms. Starting from their pathology definition, and going through their prevalence, prognosis and treatment, our knowledge is still really uncertain.

Materials and methods. The article presents a rare clinical observation of a neuroendocrine breast tumor. A breast fibroadenoma was diagnosed at the initial diagnosis stage in a private clinic; after a surgical treatment and further morphological study, it was estimated: a diagnosis of Cancer in situ of the left breast T1N0M0, stage I. Next, 3D-conformal remote radiation therapy was performed on the area of the left breast.

Results and discussion. After conducting positron emission tomography, multiple metastases were detected in the lymph nodes, bones, and liver. Additionally, micropreparations were consulted at the Federal Reference Center in St. Petersburg and at an independent third-party molecular biological laboratory in Germany (Munich). Given all the instrumental, molecular biological, histological and immunohistochemical studies of the patient, an individual regimen of drug therapy was selected.

Conclusion. After 18 months of personalized drug therapy, we observed a positive trend and a significant decrease in metabolic activity according to positron emission tomography.

Keywords: neuroendocrine tumors, breast cancer, mammary gland, synaptophysin, chromogranin A, precision drug therapy, radiotherapy

For citation: Gantsev Sh.Kh., Schaller G., Gantsev K.Sh., Plikhta A.N., Kzyrgalin Sh.R., Rustamkhanov R.A. Neuroendocrine Breast Cancer. Clinical Observation. Personalized Approach. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):144–148. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-144-148>

Нейроэндокринный рак молочной железы. Клиническое наблюдение. Индивидуальный подход

Ш.Х. Ганцев¹, Г. Шаллер², К.Ш. Ганцев¹, А.Н. Плихта³, Ш.Р. Кзыргалин¹, Р.А. Рустамханов^{1*}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Институт рака груди, Мюнхен, Германия

³ Chemilen UG, Эхинг, Германия

* **Контакты:** Рустамханов Расул Айдарович, e-mail: weather86@mail.ru

Аннотация

Введение. Нейроэндокринные опухоли молочной железы представляют собой редкий подтип рака молочной железы, составляя менее 1 % всех нейроэндокринных новообразований. Исходя из определения патологии, распространенности, прогноза и лечения, наши знания все еще остаются неоформленными.

Материалы и методы. В статье представлено редкое клиническое наблюдение нейроэндокринной опухоли молочной железы. Фиброаденома молочной железы диагностирована на начальном этапе в частной клинике. После хирургического лечения и дальнейшего морфологического исследования было оценено: диагноз «Рак *in situ*» левой груди T1N0M0, I стадия. Затем была проведена 3D-конформная дистанционная лучевая терапия в области левой груди.

Результаты и обсуждение. После проведения позитронно-эмиссионной томографии обнаружены множественные метастазы в лимфатических узлах, костях и печени. Кроме того, по микропрепаратам консультировались в Федеральном справочном центре в Санкт-Петербурге и в независимой сторонней молекулярно-биологической лаборатории в Германии (Мюнхен). Учитывая все инструментальные, молекулярно-биологические, гистологические и иммуногистохимические исследования пациента, была подобрана индивидуальная схема медикаментозной терапии.

Заключение. После 18 месяцев индивидуальной лекарственной терапии мы наблюдали положительную динамику и значительное снижение метаболической активности по данным позитронно-эмиссионной томографии.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, рак груди, молочная железа, синаптофизин, хромогранин А, персонифицированная лекарственная терапия, лучевая терапия

Для цитирования: Ганцев Ш.Х., Шаллер Г., Ганцев К.Ш., Плихта А.Н., Кзыргалин Ш.Р., Рустамханов Р.А. Нейроэндокринный рак молочной железы. Клиническое наблюдение. Индивидуальный подход. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):144–148. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-144-148>

Ганцев Шамиль Ханафиевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2047-963X

Герхард Шаллер — д.м.н., профессор

Ганцев Камил Шамильевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-7562-5684

Андрей Николаевич Плихта — д.м.н., профессор

Кзыргалин Шамиль Римович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0001-9721-108X

Рустамханов Расул Айдарович — кафедра онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2047-963X

Introduction

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are a group of heterogeneous tumors deriving from neuroendocrine cells. Neuroendocrine cells are scattered around the body. Therefore, NENs have been reported to arise in multiple sites, such as central nervous system, respiratory tract, larynx, gastrointestinal tract, thyroid, skin, breast, and urogenital system [1].

Neuroendocrine breast tumors represent a rare subtype of breast cancer, accounting for less than 1 % of all neuroendocrine neoplasms. Starting from their pathology definition, and going through their prevalence, prognosis and treatment, our knowledge is still really uncertain [2].

The morphological diagnosis of breast NET is a problem not only for novice pathomorphologists, but even for experts. On the whole, the clinical significance and prognosis of such rare forms of breast cancer as NET, mucous (mucinous) carcinomas are still studied insufficiently. Most often, primary NETs are localized in the bronchopulmonary system, gastrointestinal tract and pancreas, originating from neuroendocrine cells of the corresponding organs. The NET of these localizations are well studied and best classified [3].

Primary neuroendocrine neoplasms of the breast (BNEN) are particularly rare, accounting for less than 1 % of NENs. Furthermore, the definition of BNEN is still quite confused [4].

In the 2003 World Health Organization (WHO) Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, BNEN were recognized as a distinct entity requiring — as diagnostic criteria — the expression of NE markers (specifically chromogranin and synaptophysin) in more than 50 % of cells [5–7]. It was later revised and the term changed into carcinomas with NE features in the 2012 WHO Classification of Tumours of the Breast [8]. World Health Organization Classification of Tumours, with the 50 % threshold for NE marker positivity considered arbitrary and therefore removed. In the more recent WHO classification published in 2019, BNEN can only be identified only when the proportion of neuroendocrine cells in samples is greater than 90 % [9].

BNEN are overall heterogeneous in their definition, being characterized by a various grade of differentiation and histological overlap, and at present, they do not identify a definite clinical entity, and no specific prognosis or therapy have been recognized yet [2].

At the present moment, the problem of diagnosing and treating NET in Russia is in the lack of statistical data on the morbidity and mortality caused by this pathology, the lack of doctors' knowledge (oncologists, surgeons, endocrinologists, gastroenterologists) about the features of diagnosis, clinical course, principles of antitumor treatment and the lack of possibility or inaccessibility of IHC confirmation [10].

Materials and methods

Clinical observation. Patient G., 33 years old, went to a private clinic (March 2018) to an oncologist with complaints on a lump in the left mammary gland. In the result of clinical examination, a rounded, smooth, easily displaced mass of up to 1.1 cm was revealed in the left mammary gland, at

9 o'clock, on the edge of the nipple halo. According to the ultrasound examination, a round formation with a diameter of about 11–12 mm was revealed. A puncture of the neoplasm was performed and a cytological conclusion was “breast fibroadenoma”. After the diagnosis of fibroadenoma of the left breast was established on an outpatient basis in a private clinic, a sectoral resection of the left breast was performed.

Macroscopic picture of the tumor: a roundish formation of gray-white color, up to 12 mm in size, a dense area of yellow-pink color without clear contours up to 3 mm was revealed in the section in the center of the tumor. Cytological examination of smears prints from a tumor section showed: fibroadenoma with malignancy, possibly lobular carcinoma in situ. Pathomorphological research showed: proliferating mastopathy, fibrosing adenosis; infiltrating ductal breast cancer of medium malignancy. IHC study ER++, TS = 6 (4 + 2), PR–, HER2–, Ki67 — 30 %. Conclusion: non-infiltrating ductal breast cancer in situ.

Postoperative diagnosis: Cancer in situ of the left breast T1N0M0, stage I. Further treatment was carried out in the Republican Clinical Oncology Center (Ufa). Considering the performed surgery, pathomorphological and IHC data, 3D conformal remote radiation therapy (RRT) was carried out, postoperative course, 5 days a week, on the Elekta Synergy apparatus on the left breast area, single PDD — 2,5 Gy, accumulated PDD — 45 Gy, 3 fields, bremsstrahlung energy of 6 MeV.

Additionally, micropreparations were consulted at the Federal Reference Center of St. Petersburg. Pathomorphological study showed that the tumor consists of small and medium cells, some of which are fusiform, with a pronounced crash phenomenon and pronounced mitotic activity. An IHC study showed a positive reaction in the tumor to synaptophysin and CgA; a granular reaction CKAE1/AE3 and a negative reaction in the tumor to CD56, p63, CK14, CD45 was noted. Positive reaction to estrogen receptors in 20 % of cells (5 points), negative reaction to progesterone receptors, HER2–, Ki67 — 70 %. Conclusion: “Neuroendocrine breast cancer, grade 3, Ki67 — 70 %, small cell variant”.

Taking into account that surgical removal of the tumor and radiation therapy were performed, it was decided to further monitor the patient. It should be noted that the patient complained of lumbar pain, sore throat when swallowing, and a number of other less significant complaints, therefore it was decided to perform positron emission tomography (PET). The study was carried out 4 months after the surgery. The PET conclusion: postoperative scar without foci of radiopharmaceuticals hyperfixation. Metabolically active metastases in the cervical (SUV max 6.3), supraclavicular (SUV max 9.7) and subclavian (SUV max 5.1) lymph nodes, bones (signs of osteolytic changes with pathological hyperfixation of the radiopharmaceuticals in the wing of the left iliac bone (SUV max 4.4), L3 body (SUV max 8.4), Th7 (SUV max 5.4)), liver (fig. 1A).

The results of skeletal scintigraphy are metastases in the Th7, L3 vertebrae, 2 rib on the front right, in the left ilium.

Micropreparations were additionally consulted and a new IHC study was conducted in an independent third-party

molecular biological laboratory in Germany (Munich). The conclusion was received: the tumor tissue had vivid expression of estrogen receptors. In view of this, a combined hormone therapy was recommended. The essence of this treatment concept is to block estradiol receptors through the use of an aromatase inhibitor and the administration of estriol. The tumor cell division rate according to the study was 30 %, which dictated the need for cytostatic chemotherapy. The medication of choice in this case could be anthracyclines and/or gemcitabine and/or taxanes.

These preparations contain fibrosed stroma with mature cell ductal tissue at the edges. Intraductal proliferation of tumor cells with centered comedo necrosis is identified. In a number of zones, areas of strongly compressed cells are observed with suspicion for an atypical infiltrative glandular complex. Polarization — optically: dystrophic microcalcifications. Conclusion: “high degree ductal carcinoma in situ, with comedo necrosis and areas of invasive breast cancer NST G3 (non-specific type) with neuroendocrine differentiation”.

After all examinations and revisions of micropreparations, the Cancer in situ of the left breast [Tis (DCIS) N3M1] was diagnosed with metastases in the cervical, supraclavicular, subclavian lymph nodes, bones, liver stage 4.

Taking into consideration all the instrumental, molecular-biological, histological and IHC studies of the patient, an individual therapy regimen was selected. The combination of exemestane 25 mg per day with everolimus 10 mg/day (+ zoladex under the control of the level of FSH and estradiol). The toxicity of the combination with everolimus is usually higher in comparison to the standard chemotherapy regimen, but the patient experienced stopping of undesirable effects when the dose of everolimus was reduced.

The data of PET-CT of the whole body, 2 months after the beginning of personalized treatment, showed a positive trend. Metabolically subactive bone metastases were revealed: with pathological hyperfixation of radiopharmaceuticals in the wing of the left iliac bone (SUVmax 2.7), L3 body (SUVmax 2.9) (fig. 1B).

Results and discussion

After 18 months of therapy, PET-CT showed no foci of radiopharmaceuticals hyperfixation; bone metastases with background activity, mainly with sclerosis in the wing of the left iliac bone, L3 body, TH7-no dynamics. Compared to the previous PET/CT — no negative dynamics. The patient continues her treatment. The pain stopped, the patient leads an active lifestyle.

Thus, the correct morphological diagnosis of breast NET can significantly expand the search for both personalized approaches and new therapeutic targets for the breast cancer treatment of [11].

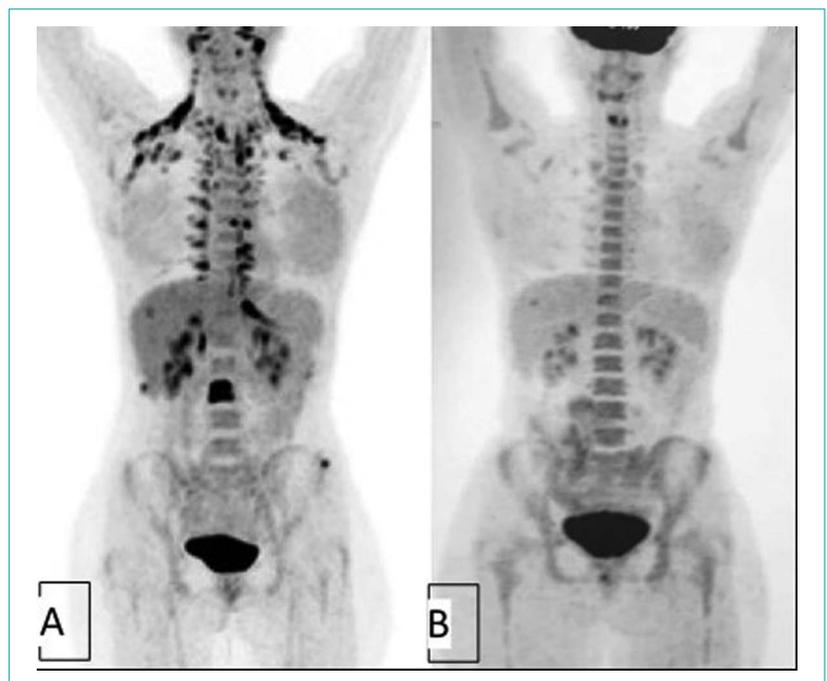


Figure 1. Positron emission tomogram of patient G.: A — after surgical and radiation treatment of breast cancer; B — 2 months after the start of personalized drug therapy

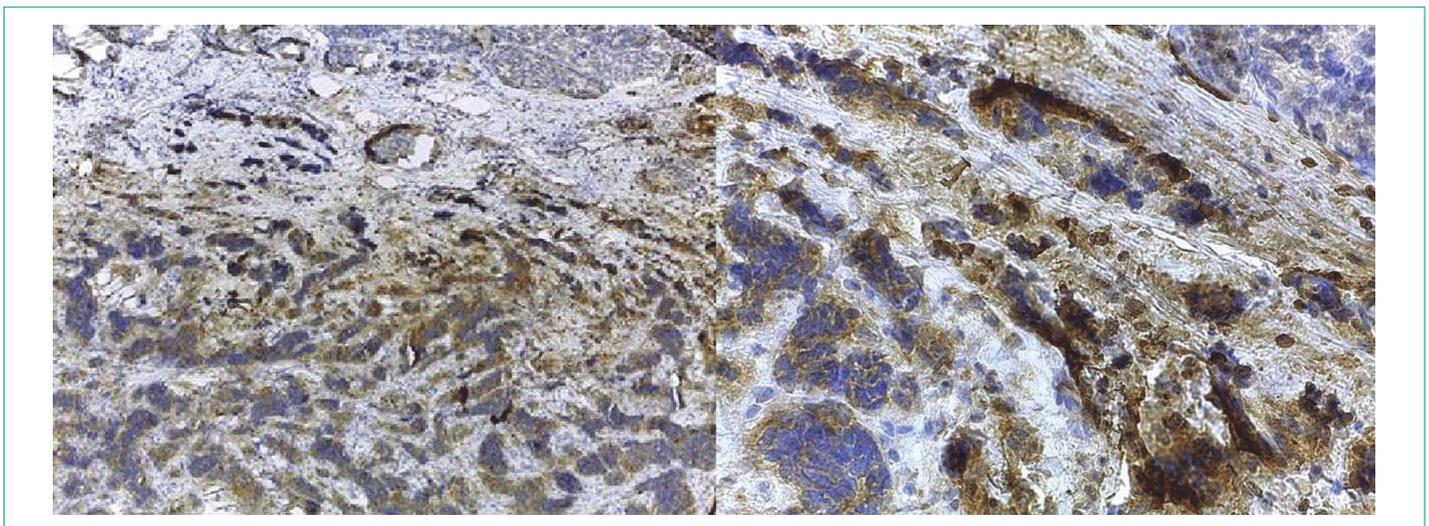


Figure 2. Microphoto. Diffuse expression of receptors to synaptophysin in a neuroendocrine breast tumor, $\times 200, 400$

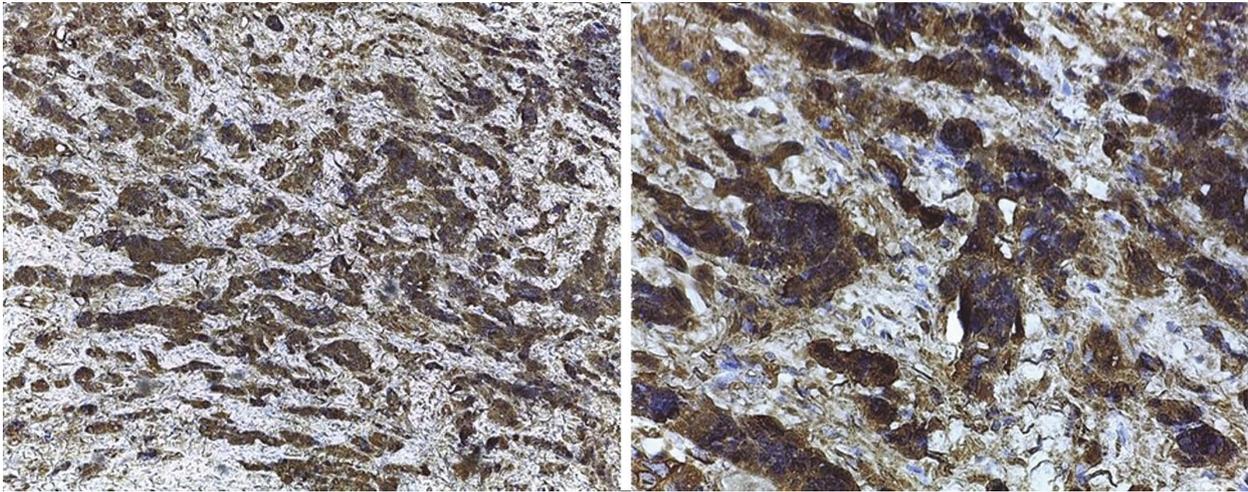


Figure 3. Microphoto. Diffuse expression of chromogranin A in the cells of the neuroendocrine breast tumor. Pronounced staining of most tumor cells, $\times 200, 400$

Albeit BNEN were firstly described more than 40 years ago, and have been categorized more and more precisely thereafter, its rarity, together with still persisting diagnostic uncertainties, hampers drawing a precise clinical and prognostic picture. Furthermore, the lack of randomized controlled trials performed to compare different treatment strategies and their outcomes makes small case series the best available evidence on this issue, at present [12, 13].

Conclusion

In conclusion, it is likely that the cases diagnosed as primary BNEN are only minimally representative of their real prevalence. Only a systematic evaluation of neuroendocrine markers on all analyzed cases of breast cancer could give a reliable evaluation of the frequency of these tumors. Cancer registries centralizing uniform data collection, together with large multicentric studies, could sharpen our knowledge in the next future [3].

Statement of informed consent.

Written informed consent was obtained from the patient for publication of the case report and accompanying materials

Information about conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

Information about funding.

This work is not funded.

References

- Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002
- Gallo M., Campione S., Di Vito V., Fortunati N., Lo Calzo F., Mesina E., et al. Primary neuroendocrine neoplasms of the breast: still open issues. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:610230. DOI: 10.3389/fendo.2020.610230
- Inno A., Bogina G., Turazza M., Bortesi L., Duranti S., Massocco A., et al. Neuroendocrine carcinoma of the breast: current evidence and future perspectives. *Oncologist*. 2016;21(1):28–32. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0309
- Collado-Mesa F., Net J.M., Klevos G.A., Yepes M.M. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: report of 2 cases and literature review. *Radiol Case Rep*. 2017;12(1):1–12. DOI: 10.1016/j.radcr.2016.12.001
- Vajpeyi R. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. *J Clin Pathol*. 2005;58(6):671–2. PMID: PMC1770678
- Sapino A., Papotti M., Righi L., Cassoni P., Chiusa L., Bussolati G. Clinical significance of neuroendocrine carcinoma of the breast. *Ann Oncol*. 2001;12(Suppl. 2):S115–7. DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_2.s115
- Diaz Perez J.A., Curras Freixes M. Chromogranin A and neuroendocrine tumors. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(7):386–95. DOI: 10.1016/j.endonu.2012.10.003
- Bussolati G., Badve S. Carcinomas with neuroendocrine features. In: Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van der Vijver M.J., (editors) *WHO Classification of Tumours of the Breast*. Lyon: IARC Press; 2012. Vol. 4. P. 62–3.
- WHO Classification of Tumours Breast Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2019.
- Weigelt B., Geyer F.C., Horlings H.M. Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *Mod Pathol* 2009;22(11):1401–14. DOI: 10.1038/mod-pathol.2009.112
- Rindi G., Klimstra D.S., Abedi-Ardekani B., Asa S.L., Bosman F.T., Brambilla E., et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018;31(12):1770–86. DOI: 10.1038/s41379-018-0110-y
- Alkaied H., Harris K., Azab B., Dai Q. Primary neuroendocrine breast cancer, how much do we know so far? *Med Oncol*. 2012;29(4):2613–8. DOI: 10.1007/s12032-012-0222-z
- Dabbs D.J. (editor) *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. 16th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-149-156>

Перитонеальный канцероматоз при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Достижения и перспективы

Ш.Х. Ганцев, К.Ш. Ганцев, Ш.Р. Кзыргалин, К.Р. Ишмуратова*

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Ишмуратова Камилла Рафхатовна, e-mail: kamilla-93@bk.ru

Ганцев Шамиль
Ханафиевич —
д.м.н., профессор, кафедра
онкологии с курсами онко-
логии и патологической
анатомии ИДПО,
orcid.org/0000-0003-2047-963X

Ганцев Камил
Шамилович —
д.м.н., профессор, кафедра
онкологии с курсами онко-
логии и патологической
анатомии ИДПО,
orcid.org/0000-0002-7562-5684

Кзыргалин Шамиль
Римович —
к.м.н., доцент, кафедра
онкологии с курсами онко-
логии и патологической
анатомии ИДПО,
orcid.org/0000-0001-9721-108X

Ишмуратова Камилла
Рафхатовна —
аспирант, кафедра онко-
логии с курсами онкологии
и патологической анато-
мии ИДПО,
orcid.org/0000-0002-3342-1974

Аннотация

Многие эксперты рассматривают перитонеальный канцероматоз в качестве терминальной стадии заболевания с неблагоприятным течением и прогнозом. Существующие методы лечения показывают неоднозначные результаты эффективности и вызывают многочисленные споры. Данная статья представляет обзор современного состояния проблемы лечения перитонеальных метастазов различного происхождения. В обзоре рассмотрены исторические предпосылки возникновения применяемых методов лечения. Циторедуктивная хирургия и гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия являются предпочитаемым лечением, поскольку при их применении были достигнуты лучшие результаты выживаемости. Альтернативой служат паллиативная хирургия и системная химиотерапия, которые оказались еще более агрессивными и малоэффективными при сравнительной оценке выживаемости. Приведены результаты многочисленных исследований и мнения экспертов об эффективности и целесообразности циторедуктивной хирургии и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии при лечении перитонеального канцероматоза. Однако сегодня рутинное применение данного подхода в повседневной практике активно обсуждается. Несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с перитонеальными метастазами, остается целый ряд нерешенных вопросов. Спорные результаты исследований, поздняя диагностика, низкая эффективность лечения у пациентов с выраженной перитонеальной диссеминацией, возможность проведения циторедуктивной хирургии и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии лишь у ограниченной части больных говорят о важности поиска и разработки методов ранней высокоспецифичной диагностики и тщательного отбора пациентов при выборе той или иной тактики лечения. Знание фундаментальных основ злокачественного распространения является мощным инструментом для определения тактики ведения пациентов и разработки инновационных методов профилактики и лечения канцероматоза брюшины.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, перитонеальный канцероматоз, циторедуктивная хирургия, системная химиотерапия, гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия, перитонеальные метастазы

Для цитирования: Ганцев Ш.Х., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Ишмуратова К.Р. Перитонеальный канцероматоз при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Достижения и перспективы. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):149–156. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-149-156>

Peritoneal Canceromatosis in Malignant Tumors of Various Localizations. Achievements and Prospects

Shamil Kh. Gantsev —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0003-2047-963X

Kamil Sh. Gantsev —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0002-7562-5684

Shamil R. Kzyrgalin —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0001-9721-108X

Kamilla R. Ishmuratova —
Postgraduate Student,
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education,
orcid.org/0000-0002-3342-1974

*Shamil Kh. Gantsev, Kamil Sh. Gantsev, Shamil R. Kzyrgalin, Kamilla R. Ishmuratova**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Kamilla R. Ishmuratova, e-mail: kamilla-93@bk.ru

Abstract

Peritoneal carcinomatosis is viewed by many experts as a terminal illness with an unfavourable course and prognosis. Existing therapies are controversial and exhibit ambiguous efficacy. We review the current state of the art in therapy for peritoneal metastases of various origin and its historical background. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy compound the treatment of choice as achieving the highest survival rates. Palliative surgery and systemic chemotherapy are an alternative that proved even more aggressive and ineffective in comparative survival evaluations. Manifold studies and expert opinions exist on the efficacy and expedience of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of peritoneal carcinomatosis. Today, however, their routine use in everyday practice is hotly debated. Despite an evident progress in managing peritoneal metastases, a series of questions remain unsolved. Contentious research data, late diagnosis, low treatment efficacy in severe peritoneal dissemination, a limited applicability of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, all highlight the importance of inventing and developing novel methods for early high-accuracy diagnosis and careful selection of the treatment strategy. Fundamental knowledge of malignant metastasis underlies the choice of patient management and the innovative toolkit for prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis.

Keywords: malignant neoplasms, peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, systemic chemotherapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, peritoneal metastases

For citation: Gantsev Sh.Kh., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R., Ishmuratova K.R. Peritoneal Canceromatosis in Malignant Tumors of Various Localizations. Achievements and Prospects. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):149–156. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-149-156>

Введение

Длительное время перитонеальный канцероматоз (ПК) считался терминальной стадией заболевания. Раннее обнаружение перитонеального распространения является сложной задачей [1]. Существующие методы диагностики не всегда позволяют визуализировать опухолевые отсеки небольших размеров. Неинвазивные методы, позволяющие обнаружить диссеминацию брoушины, наиболее эффективны при обширном ее поражении [2]. Для визуализации брoушины в клинической практике применяют компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и комбинированную ПЭТ/КТ [3–6]. Для КТ характерны простота доступа и быстрое получение изображения. МРТ характеризуется относительно более высокой стоимостью, наличием противопоказаний и более длительным временем визуализации, в связи с чем данный метод применяется значительно реже, в качестве дополнения к КТ [7]. При визуализации злокачественных новообразований брoушины методом ПЭТ могут быть получены как ложноотрицательные, обусловленные небольшими опухолевыми отложениями, так и ложноположительные результаты, связанные с поглощением 18F-фтордезоксиглюкозы доброкачественными и воспалительными поражениями брoушины. Ультразвуковое исследование (УЗИ) играет небольшую роль в визуализации злокачественных новообразований брoушины. УЗИ является методом выбора для взятия биопсии под визуальным контролем с целью постановки гистологического диагноза [8, 9].

В многочисленных исследованиях было показано, что КТ не является достаточно точным и специфичным методом при оценке степени ПК, определении прогноза и планировании лечения [10]. Тем не менее КТ остается наиболее универсальным инструментом визуализации при оценке злокачественных новообразований брoушины [11]. МРТ и ПЭТ/КТ могут быть использованы в дополнение к данному методу визуализации, так как обладают рядом преимуществ в некоторых случаях [12–14].

До недавнего времени традиционными методами лечения пациентов с перитонеальными метастазами служили паллиативная хирургия или системная химиотерапия [15–18]. Паллиативная хирургия сопровождалась высокими показателями периоперационной смертности [19]. При проведении всестороннего метаанализа было показано, что выживаемость пациентов при лечении традиционными методами оставалась крайне низкой [20, 21].

Весьма неудовлетворительные данные эффективности существующих методов диагностики и лечения побудили исследователей к детальному и углубленному изучению механизмов метастазирования опухолей в брoушину, поиску наиболее высокоточных специфичных методов обследования и разработке усовершенствованных подходов в лечении пациентов с ПК.

Исторические предпосылки и современный подход в лечении перитонеального канцероматоза

Одним из известных деятелей в этой области является американский хирург Paul H. Sugarbaker. P.H. Sugarbaker является директором Центра злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта больницы MedStar Washington в Вашингтоне. Основные его труды посвящены изучению мезотелиомы брoушины. Доктор наиболее известен своими знаниями в области хирургической онкологии при лечении редких заболеваний, имеющих злокачественное распространение в брюшной полости (мезотелиома, псевдомиксома брoушины, саркома брюшной полости и канцероматоз брoушины). В настоящее время P.H. Sugarbaker признан ведущим мировым экспертом по мезотелиоме брoушины. За многие годы он опубликовал более 900 статей и глав в книгах, отредактировал 7 книг, выпустил 24 видеоролика и получил 4 звания почетного профессора [22].

P.H. Sugarbaker et al. впервые подробно описали механизм имплантационного метастазирования колоректального рака в брoушину, выделив пять взаимозависимых друг от друга этапов:

- отделение опухолевых клеток от первичной опухоли и получение доступа к брoушине;
- включение свободных опухолевых клеток в перитонеальный транспорт;
- прикрепление к брoушине, проникновение в субперитонеальное пространство;
- пролиферация;
- ангиогенез.

Были описаны ключевые моменты имплантационного метастазирования опухоли, механизм опухолево-мезотелиального взаимодействия с участием молекул адгезии и эпителиально-мезенхимального перехода, а также роль ятрогенного распространения клеток опухоли в ходе хирургического вмешательства на органах брюшной полости. По мнению авторов, перитонеальные метастазы являются следствием отслоения первичных опухолевых клеток с последующей перитонеальной их имплантацией или распространением злокачественных клеток во время хирургических манипуляций с опухолью [23]. Клетки прикрепляются к брoушине в результате сложного молекулярного взаимодействия между раковыми клетками и элементами хозяина и проникают в подбрюшинный слой, где ангиогенез способствует их росту [24].

Лечение канцероматоза брoушины, сочетающее циторедуктивную операцию (CRS) с внутрибрюшинной гипертермической химиотерапией (HIPEC), позволило значительно повысить качество и продолжительность жизни онкологических больных с метастазами брoушины. По последним данным подход CRS + HIPEC является многообещающим по сравнению со всеми существующими методами лечения. Данный метод условно можно разделить на два этапа. Первый этап заключается в удалении всех видимых макроскопических опухолевых очагов на поверхности брoушины во время операции. Второй этап состоит в подведении химиотерапевтического

препарата температурой 41–43 °С в брюшную полость, последующей его циркуляции в течение 90 минут с целью уничтожения микроскопических опухолевых клеток, оставшихся после хирургического вмешательства [25]. По ряду исследований применения данного подхода известно, что процедура могла продлить жизнь пациентов до 5 лет, в то время как средняя выживаемость до начала лечения методом HIPEC составляла примерно 6 месяцев. Медиана выживаемости при ПК от колоректального рака без какого-либо лечения составляет около 4–7 месяцев. Паллиативная системная терапия может увеличить этот срок до 12–23 месяцев. Наибольшую эффективность показало применение метода CRS + HIPEC, где медиана общей выживаемости составила от 22 до 63 месяцев с 5-летней выживаемостью 40–51 % у отдельных пациентов [26].

Онлайн-опрос экспертов, проведенный международным сообществом PSOGI, по опыту применения циторедуктивной хирургии и гипертермической интраперитонеальной химиотерапии у отобранных пациентов с резектабельными колоректальными перитонеальными метастазами показал, что CRS + HIPEC широко используются для пациентов с перитонеальными метастазами при колоректальном раке [27]. Однако отсутствие единого протокола ведения пациентов данной группы вызывает различные модификации лечения, что может привести к неоднородности получаемых результатов. Это подчеркивает необходимость международного сотрудничества по обмену опытом, создания единого подхода и достижения консенсуса по вопросам проведения данной процедуры у пациентов с канцероматозом брюшины.

Исследования по изучению и совершенствованию методов лечения пациентов с перитонеальными метастазами проводятся в Центре перитонеальных метастазов Kishiwada Tokushukai Hospital в Японии. Руководитель данного центра Yutaka Yonemura является сторонником подхода Sugarbaker в лечении перитонеальных метастазов. Ряд его собственных клинических исследований направлен на оценку эффективности комбинированного лечения и выживаемости пациентов при первичной локализации рака в желудке. Y. Yonemura опубликовал сотни статей с результатами исследований в данной области. В 2015 г. в свет вышла его книга в соавторстве с Emel Canbay *Peritoneal Surface Malignancies*. В книге освещены анатомические особенности брюшины, известные молекулярные механизмы развития перитонеального канцероматоза. Книга предназначена для онкологов-хирургов, занимающихся комплексным лечением злокачественных новообразований поверхности брюшины, и включает разделы с подробным описанием предоперационной клинической оценки злокачественных новообразований, подготовки пациентов, необходимого оборудования операционной и техники различных манипуляций при проведении циторедуктивной операции с последующей реконструкцией, интраоперационной гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии и неoadъювантной внутрибрюшинной химиотерапии [28].

Другим известными исследователем в данной области является профессор Yan Li (Китай). Y. Li длительное время занимается фундаментальными и клиническими исследованиями в области инвазии и метастазирования рака, специализируясь на гепато-желудочно-кишечном раке. Он создал серию клеточных линий гепатоцеллюлярного, желудочного и колоректального рака, а также животных моделей для исследований метастазирования рака. С 2003 года группа профессора Y. Li сосредоточилась на клинических исследованиях канцероматоза брюшины. Y. Li провел четыре модельных исследования на животных, чтобы продемонстрировать эффективность как нормотермической, так и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии. Y. Li создал первый специализированный центр лечения перитонеального канцероматоза в Китае [29].

HIPEC в сочетании с циторедуктивной операцией применяется и в России. Метод нашел свое применение у пациентов, страдающих перитонеальной мезотелиомой и псевдомиксомой брюшины, некоторыми типами рака. Лечение подобным образом проводится в десятке специализированных медицинских учреждений, территориально расположенных в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Уфе, Челябинске и других городах России.

Мировые сообщества по перитонеальному метастазированию рака

На сегодняшний день существует международная организация, под названием Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI), занимающаяся вопросами ведения пациентов с метастазами в брюшину. Председателем данного сообщества является доктор Paul H. Sugarbaker. В исполнительный комитет PSOGI входят в общей сложности 15 выдающихся экспертов по лечению злокачественных новообразований брюшины со всего мира. Сообщество выполняет активную работу по распространению имеющихся фундаментальных научных знаний и передаче многолетнего клинического опыта при ведении пациентов данной группы. Работа с населением проводится по всему миру. Благодаря деятельности PSOGI достигнуты положительные результаты при лечении пациентов с раком желудочно-кишечного тракта, гинекологической сферы и мезотелиомой брюшины [30].

Награды за достижения в данной области (PSOGI Lifetime Achievement Awards) удостоен доктор Francois Noel Gilly (Франция). В 1989 году он провел первую HIPEC в Европе у молодых женщин с раком желудка. F.N. Gilly разработал методы циторедуктивной хирургии и HIPEC, продвигал их во Франции и во всем мире, несмотря на первоначальный серьезный скептицизм онкологического сообщества. Доктор F.N. Gilly разработал закрытую методику, обучил комбинированной процедуре французских и иностранных хирургов, приглашенных в его отделение, провел процедуры во многих современных специализированных центрах по лечению поверхностных злокачественных новообразований брюшины. Он организовал 6-й Международный

семинар по злокачественным новообразованиям поверхности брюшины в Лионе в 2008 году, где впервые были представлены результаты французского регистра, включающего более 1200 пациентов, получавших лечение циторедуктивной хирургией и HIPEC совместными усилиями 25 учреждений. Его команда опубликовала более 180 статей на эту тему. F.N. Gilly создал французскую сеть специализированных центров по редким заболеваниям брюшины, RENAPE, при поддержке Французского национального института рака (INCA) и теперь является одним из лидеров Европейской сети по редким заболеваниям, EURACAN. Эта уникальная сеть RENAPE была и остается инструментом, позволяющим проводить большинство крупных французских клинических испытаний, оценивающих циторедуктивную хирургию и HIPEC в лечении злокачественных новообразований брюшной поверхности различного происхождения [31].

Доктор Frans Zoetmulder (Нидерланды) также удостоен награды за достижения в области лечения злокачественных новообразований брюшины. Его докторское исследование посвящено лечению рака толстой кишки с перитонеальной диссеминацией на мышинной модели. После пребывания в течение одного года с P.H. Sugarbaker в Вашингтонском Институте рака он ввел циторедуктивную хирургию и интраоперационную гипертермическую внутрибрюшинную химиотерапию для лечения злокачественных новообразований брюшины в Нидерландах. F. Zoetmulder лечил сотни пациентов с ПК колоректального происхождения или псевдомиксомой брюшины с помощью этого метода. В 1998 году он убедил Национальный фонд развития голландской медицины в необходимости проведения рандомизированного исследования преимуществ циторедуктивной хирургии и интраоперационной гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии. С помощью гранта он провел исследование, продемонстрировавшее явное преимущество выживания для пациентов с колоректальным ПК. Аббревиатура HIPEC впервые была использована в этом исследовании. Циторедуктивная хирургия и гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия были внедрены в национальные рекомендации Нидерландов по лечению ПК колоректального происхождения, что во многом объясняется его инициативой. Обнадеживающие результаты исследования привели к последующему развитию других аналогичных центров в Нидерландах, которых в настоящее время девять [32].

Применение CRS + HIPEC и его эффективность

Основной задачей хирургического лечения перитонеального канцероматоза является удаление первичной опухоли с зонами регионарного лимфогенного метастазирования и отсевами в брюшине. В ходе операции возможно удаление лишь видимых очагов опухоли. В связи с этим для исключения возможности рассеивания опухолевых клеток по брюшине хирургическое лечение необходимо сочетать с химиотерапевтическим. Внутрибрюшинное введение химиопрепаратов

позволяет подводить более высокие дозы препаратов, что невозможно в условиях системной химиотерапии ввиду выраженной токсичности. Для усиления эффективности интраперитонеальной терапии необходимо использовать высокомолекулярные цитотоксические препараты, что позволит обеспечить длительное нахождение препарата в брюшной полости и минимизировать его попадание в системный кровоток через перитонеально-плазменный барьер. Введение химиопрепаратов в условиях повышенной температуры усиливает проникновение лекарственных агентов в ткани за счет снижения интерстициального давления в опухоли [33, 34].

Системный обзор с метаанализом опубликованной литературы по лечению пациентов с ПК от колоректального рака методом CRS + HIPEC подтвердил, что CRS + HIPEC может принести больше пользы, чем традиционная терапия (паллиативная хирургия и системная химиотерапия). В 2003 г. Verwaal et al. опубликовали данные рандомизированного исследования о преимуществе использования CRS + HIPEC по сравнению с системной химиотерапией и паллиативной хирургией у пациентов с перитонеальным канцероматозом колоректального рака. В исследовании приняли участие 105 пациентов. Период наблюдения составил 21,6 месяца. В группе пациентов, у которых применялась CRS + HIPEC, средняя выживаемость значительно превосходила таковую в группе пациентов с традиционным лечением и составила 22,3 против 12,6 месяца. Однако у пациентов с пораженными 6 или 7 областями брюшной полости после проведения CRS + HIPEC прогноз оставался неблагоприятным [35].

В 2017 году группа голландских исследователей запустила многоцентровое контролируемое исследование по изучению безопасности, переносимости и осуществимости циторедуктивной хирургии и HIPEC в качестве основного варианта лечения пациентов с распространенным раком желудка с диссеминацией в брюшину, а также сравнению общей выживаемости между пациентами с раком желудка с перитонеальной диссеминацией, получавших паллиативную системную химиотерапию, и пациентами, получавшими гастрэктомию, CRS и HIPEC после неoadъювантной системной химиотерапии. В качестве экспериментального метода используется открытый способ проведения HIPEC с гипертермическим оксалиплатином 460 мг/м^2 в течение 30 минут, а затем с нормотермическим доцетакселом в течение 90 минут в возрастающих дозах (0, 50, 75 мг/м^2). Первичной конечной точкой является токсичность, связанная с лечением [36, 37]. В 2020 г. были опубликованы первые результаты по применению циторедуктивной хирургии в сочетании с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией у 37 пациентов. Гастрэктомию в сочетании с циторедуктивной хирургией и HIPEC была возможна при использовании 460 мг/м^2 оксалиплатина и 50 мг/м^2 нормотермического доцетаксела. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 17 из 25 пациентов. Исследование продолжается. Основная цель: определить, имеют

ли пациенты с раком желудка с перитонеальной диссеминацией, получавшие системную химиотерапию, гастрэктомию, CRS и HIPEC, преимущество в выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими только паллиативную системную химиотерапию [38]. Desiderio et al. обобщили имеющиеся исследования по изучению роли гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии HIPEC при раке желудка на разных стадиях заболевания. Сравнению подверглись HIPEC и стандартное онкологическое лечение рака желудка поздней стадии с ПК и без него. В исследование были включены клинические испытания за период с 1 января 1985 по 1 июня 2016 г. по базам данных Medline и Embase. Всего было включено 2520 пациентов (11 рандомизированных и 21 нерандомизированное контрольное испытание). В группе пациентов с ПК наблюдалось увеличение медианы выживаемости 4 месяца в пользу группы HIPEC [39].

В настоящее время проводится ряд исследований, основной целью которых является определение роли внутрибрюшинной гипертермической химиотерапии для профилактики ПК у пациентов с высоким риском рецидива рака желудка после хирургического лечения [40].

Результаты применения CRS + HIPEC при перитонеальном метастазировании сильно различаются в зависимости от общего статуса пациента, выбранного химиопрепарата и др. Комбинированный подход требует оптимального отбора пациентов с адекватным статусом работоспособности и точным предоперационным расширенным исследованием, а ключом к лучшим результатам выживания является обеспечение полной циторедукции. Последние научные данные всестороннего обзора клинических испытаний и метаанализов безрецидивной и общей выживаемости после лечения являются противоречивыми в отношении клинической эффективности CRS + HIPEC [41]. Альтернативой метода CRS в сочетании с HIPEC служат паллиативная хирургия и системная терапия, которые оказались еще более агрессивными и малоэффективными при сравнительной оценке выживаемости.

Спорные результаты исследований, поздняя диагностика, низкая эффективность лечения у пациентов с выраженной перитонеальной диссеминацией, возможность проведения подхода CRS + HIPEC лишь у ограниченной части больных говорят о важности поиска и разработки методов ранней и высокоспецифичной диагностики, а также тщательного отбора пациентов при выборе той или иной тактики лечения [42–44].

Большое количество данных в литературе продемонстрировало преимущества индивидуализированных подходов, таких как комбинация системных и местных вариантов лечения для отдельных групп пациентов [45–47]. Вопрос о целесообразности рутинного применения подхода Sugarbaker у пациентов с канцероматозом брюшины до сих пор остается открытым [48].

В 2010 году Yonemura et al. предложили использовать мультидисциплинарный подход, включающий двустороннюю неoadъювантную внутрибрюшинно-си-

стемную химиотерапию с перитонэктомией, гипертермической внутрибрюшинной химиоперфузией (HIPEC) и ранней послеоперационной внутрибрюшинной химиотерапией. В качестве показаний для применения данной методики рекомендованы локализованные формы ПК при операбельном раке желудка [49]. В ходе клинических испытаний было выяснено, что наиболее частыми осложнениями при использовании данной методики явились образование пищеварительных свищей, несостоятельность анастомоза, кишечная непроходимость, внутрибрюшной абсцесс и гематологическая токсичность. У 50–58 % пациентов, несмотря на многокомпонентное лечение, возникали рецидивы, что может быть обусловлено различными факторами. Соответственно, для использования данной методики требуется более строгий отбор пациентов [50, 51].

Лечение пациентов с перитонеальным канцероматозом в России

В настоящее время методы лечения, сопровождающиеся внутрибрюшинной доставкой химиопрепаратов, применяются в Национальном центре лечения больных канцероматозом (МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России). В Центре проводится лечение методом гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии (HIPEC), а также внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC). В хирургическом отделении абдоминальной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова выделена группа, занимающаяся лечением канцероматоза брюшины по методике CRS + HIPEC. Однако применение данных методик в большинстве медицинских учреждений не проводится. Современные инновационные методы требуют высокого уровня подготовки специалистов, не рекомендуются в рутинной клинической практике и допускаются в рамках клинических исследований.

Применение внутрибрюшинной химиотерапии при канцероматозе брюшины показывает свое превосходство по ряду характеристик, включая увеличение медианы выживаемости у отдельных пациентов после лечения. В настоящее время ведется активная исследовательская деятельность ученых-клиницистов в данном направлении. Следует отметить, что ни один из существующих способов лечения канцероматоза брюшины не сопровождается полной регрессией опухолевых отсевов брюшины и не обеспечивает профилактику рецидивов данной патологии в полной мере. Поиск наиболее оптимальных вариантов лечения продолжается.

Заключение

Несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с перитонеальными метастазами, остается целый ряд нерешенных вопросов. Предложенный подход, сочетающий циторедуктивную операцию с HIPEC, проходит дальнейшие клинические испытания. Ряд исследований показывает спорные результаты и возможность применения данного подхода у ограниченной группы

больных. Поздняя диагностика делает невозможным проведение у отдельных пациентов максимально эффективного лечения. В настоящее время нет единого мнения и о выборе химиотерапевтических агентов, используемых при внутривенном введении препаратов. Более того, точный и последовательный механизм развития метастазирования в брюшину до сих пор неизвестен.

Отсутствие ранней специфичной диагностики, неоднозначные результаты эффективности и осуществимости имеющихся методов лечения говорят о необходимости углубленного изучения данной проблемы. Изучение механизмов развития и прогрессирования перitoneального метастазирования остается главной целью, стоящей перед врачами-онкологами. Знание фундаментальных основ злокачественного распространения является мощным инструментом для определения тактики ведения пациентов и разработки инновационных методов лечения. Главными аспектами в решении поставленных целей служат совместная исследовательская деятельность международного масштаба, изучение фундаментальных основ злокачественного роста и метастазирования, передача имеющегося практического опыта, разработка и совершенствование методов допустимо ранней и высокоинформативной диагностики, своевременное начало лечения и индивидуализированный подход при выборе той или иной тактики.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- Pfannenberг C., Schwenzler N.F., Bruecher B.L. State-of-the-art-bildgebung bei peritonealkarzinose. *Rofo*. 2012;184(3):205–13. DOI: 10.1055/s-0031-1281979
- McMullen J.R.W., Sellick M., Wall N.R., Senthil M. Peritoneal carcinomatosis: limits of diagnosis and the case for liquid biopsy. *Oncotarget*. 2017;8(26):43481–90. DOI: 10.18632/oncotarget.16480
- Klump B.D., Schwenzler N., Aschoff P., Miller S., Kramer U., Claussen C.D., et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdom Imaging*. 2013;38(1):64–71. DOI: 10.1007/s00261-012-9881-7
- Dohan A., Hobeika C., Najah H., Pocard M., Rousset P., Eveno C. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Visc Surg*. 2018;155(4):293–303. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2018.01.002
- Liberale G., Lecocq C., Garcia C., Muylle K., Covas A., Delepote A., et al. Accuracy of FDG-PET/CT in colorectal peritoneal carcinomatosis: potential tool for evaluation of chemotherapeutic response. *Anticancer Res*. 2017;37(2):929–34. DOI: 10.21873/anticancer.11401. PMID: 28179354
- Pfannenberг C., Königsrainer I., Aschoff P., Oküz M.O., Zieker D., Beckert S., et al. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1295–303. DOI: 10.1245/s10434-009-0387-7
- Low R.N., Barone R.M., Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1708–15. DOI: 10.1245/s10434-014-4041-7
- Liang L., Wang W., Zhou N., Guo J., Lu Y., Xu H., et al. Value of preoperative ultrasound in evaluating the peritoneal cancer index of pseudomyxoma peritonei. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):192. DOI: 10.1186/s12957-019-1730-5
- Esquivel J., Chua T.C., Stojadinovic A., Melero J.T., Levine E.A., Gutman M., et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 2010;102(6):565–70. DOI: 10.1002/jso.21601
- Dromain C., Lebouilleux S., Auperin A., Goere D., Malka D., Lumbroso J., et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging*. 2008;33(1):87–93. DOI: 10.1007/s00261-007-9211-7
- Esquivel J., Chua T.C., Stojadinovic A., Melero J.T., Levine E.A., Gutman M., et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 2010;102(6):565–70. DOI: 10.1002/jso.21601
- Patel C.M., Sahdev A., Reznick R.H. CT, MRI and PET imaging in peritoneal malignancy. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):123–39. DOI: 10.1102/1470-7330.2011.0016
- Kauhanen S.P., Komar G., Seppänen M.P., Dean K.I., Minn H.R., Kandler S.A., et al. A prospective diagnostic accuracy study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg*. 2009;250(6):957–63. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b2fafa
- Schmidt S., Meuli R.A., Ahtari C., Prior J.O. Peritoneal carcinomatosis in primary ovarian cancer staging: comparison between MDCT, MRI, and 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015;40(5):371–7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000768
- Jaruvongvanich V., Chesta F., Baruah A., Oberoi M., Adamo D., Singh P.G., et al. Palliative treatment for malignant gastrointestinal obstruction with peritoneal carcinomatosis: enteral stenting versus surgery. *Endosc Int Open*. 2020;8(10):E1487–94. DOI: 10.1055/a-1237-3956
- Paul Olson T.J., Pinkerton C., Brasel K.J., Schwarzer M.L. Palliative surgery for malignant bowel obstruction from carcinomatosis: a systematic review. *JAMA Surg*. 2014;149(4):383–92. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.4059
- Stewart C.L., Warner S., Ito K., Raouf M., Wu G.X., Kessler J., et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg*. 2018;55(9):330–79. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2018.08.004
- Tentes A.A., Pallas N., Karamveri C., Kyziridis D., Hristakis C. Cytoreduction and HIPEC for peritoneal carcinomatosis of pancreatic cancer. *J BUON*. 2018;23(2):482–7. PMID: 29745096
- Krouse R.S., Nelson R.A., Farrell B.R., Grube B., Juarez G., Wagman L.D., et al. Surgical palliation at a cancer center: incidence and outcomes. *Arch Surg*. 2001;136(7):773–8. DOI: 10.1001/archsurg.136.7.773
- Verwaal V.J., van Ruth S., de Bree E., van Sloothen G.W., van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
- Halkia E., Kopanakis N., Nikolaou G., Spiliotis J. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis. A review on morbidity and mortality. *J BUON*. 2015;20(Suppl. 1):S80–7. PMID: 26051337
- Sugarbaker P. The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). In: PSOGI.com. [cited 2021 Apr 1]. Available from: <http://www.psogi.com/people/paul-sugarbaker/>
- Lemoine L., Sugarbaker P., Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7692–707. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7692
- Jayne D. Molecular biology of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 2007;134:21–33. DOI: 10.1007/978-0-387-48993-3_2
- Li Y., Zhou Y.F., Liang H., Wang H.Q., Hao J.H., Zhu Z.G., et al. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies. *World J Gastroenterol*. 2016;22(30):6906–16. DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6906
- McMullen J.R.W., Sellick M., Wall N.R., Senthil M. Peritoneal carcinomatosis: limits of diagnosis and the case for liquid biopsy. *Oncotarget*. 2017;8(26):43481–90. DOI: 10.18632/oncotarget.16480
- Bushati M., Rovers K.P., Sommariva A., Sugarbaker P.H., Morris D.L., Yonemura Y., et al. The current practice of cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal metastases: Results of a worldwide web-based survey of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(12):1942–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.07.003
- Yonemura Y. The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). In: PSOGI.com. [cited 2021 Apr 1]. Available from: <http://www.psogi.com/people/yutaka-yonemura/>

- 29 Li Y. The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). In: PSOGI.com. [cited 2021 Apr 1]. Available from: <http://www.psogi.com/people/yan-li/>
- 30 The Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) In: PSOGI.com. [cited 2021 Apr 1]. Available from: <http://www.psogi.com/psogi/mission-statement-of-psogi/>
- 31 PSOGI-Life Time Achievement Awards In: PSOGI.com. [cited 2021 Apr 1]. Available from: <http://www.psogi.com/people/yan-li/>
- 32 Yan T.D., Cao C.Q., Munkholm-Larsen S. A pharmacological review on intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancy. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(2):109–16. DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.109
- 33 Torres I.J., Litterer C.L., Guarino A.M. Transport of model compounds across the peritoneal membrane in the rat. *Pharmacology.* 1978;17(6):330–40. DOI: 10.1159/000136874
- 34 Verwaal V.J., van Ruth S., de Bree E., van Sloothen G.W., van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(20):3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
- 35 Van der Kaaij R.T., Braam H.J., Boot H., Los M., Cats A., Grootsholten C., et al. Treatment of peritoneal dissemination in stomach cancer patients with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): rationale and design of the PERISCOPE study. *JMIR Res Protoc.* 2017;6(7):e136. DOI: 10.2196/resprot.7790
- 36 Koemans W.J., van der Kaaij R.T., Boot H., Buffart T., Veenhof A.A.F.A., Hartemink K.J., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). *BMC Cancer.* 2019;19(1):420. DOI: 10.1186/s12885-019-5640-2
- 37 Van der Kaaij R.T., Wassenaar E.C.E., Koemans W.J., Sikorska K., Grootsholten C., Los M., et al. Treatment of PERitoneal disease in Stomach Cancer with cytoreductive surgery and hyperthermic intraPERitoneal chemotherapy: PERISCOPE I initial results. *Br J Surg.* 2020;107(11):1520–8. DOI: 10.1002/bjs.11588
- 38 Desiderio J., Chao J., Melstrom L., Warner S., Tozzi F., Fong Y., et al. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2017;79:1–14. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.03.030
- 39 Seshadri R.A., Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1114–30. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1114
- 40 Sánchez-Hidalgo J.M., Rodríguez-Ortiz L., Arjona-Sánchez Á., Rufián-Peña S., Casado-Adam Á., Cosano-Álvarez A., et al. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *World J Gastroenterol.* 2019;25(27):3484–502. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3484
- 41 Glockzin G., Schlitt H.J., Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2009;7:5. DOI: 10.1186/1477-7819-7-5
- 42 Piso P., Glockzin G., von Breitenbuch P., Sulaiman T., Popp F., Dahlke M., et al. Patient selection for a curative approach to carcinomatosis. *Cancer J.* 2009;15(3):236–42. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181a58f30
- 43 Nikeghbalian S., Nikoupour H., Dehghani M., Karami M.Y., Hemati R. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative chemotherapy for management of peritoneal carcinomatosis. *Arch Iran Med.* 2018;21(4):158–63. PMID: 29693406
- 44 Neshet E., Greenberg R., Avital S., Skornick Y., Schneebaum S. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(11):787–90. PMID: 18085034
- 45 Spiliotis J.D., Halkia E., Boumiv V.A., Vassiliadou D.T., Pagoulata A., Efstathiou E. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis in the elderly. *Int J Surg Oncol.* 2014;2014:987475. DOI: 10.1155/2014/987475
- 46 Baratti D., Kusamura S., Deraco M. The Fifth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy (Milan, Italy, December 4–6, 2006): methodology of disease-specific consensus. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):258–62. DOI: 10.1002/jso.21056
- 47 Mo S., Cai G. Multidisciplinary Treatment for Colorectal Peritoneal Metastases: Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1516259. DOI: 10.1155/2016/1516259
- 48 Montori G., Coccolini F., Ceresoli M., Catena F., Colaanni N., Palletti E., et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art. *Int J Surg Oncol.* 2014;2014:912418. DOI: 10.1155/2014/912418
- 49 Yonemura Y., Elnemr A., Endou Y., Hirano M., Mizumoto A., Takao N., et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(2):85–97. DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.85
- 50 Rovers K.P., Bakkers C., Simkens G.A.A.M., Burger J.W.A., Nienhuijs S.W., et al. Perioperative systemic therapy and cytoreductive surgery with HIPEC versus upfront cytoreductive surgery with HIPEC alone for isolated resectable colorectal peritoneal metastases: protocol of a multicentre, open-label, parallel-group, phase II-III, randomised, superiority study (CAIRO6). *BMC Cancer.* 2019;19(1):390. DOI: 10.1186/s12885-019-5545-0
- 51 Seshadri R.A., Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1114–30. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1114

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165>

Генетические предикторы развития злокачественных новообразований (обзор литературы)

А.В. Пушкарев, М.Г. Галеев, В.А. Пушкарев*, А.В. Султанбаев

Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Пушкарев Василий Александрович, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru

Пушкарев Алексей Васильевич — хирургическое отделение № 5, orcid.org/0000-0002-0931-997X

Галеев Марат Галиакбарович — к.м.н., хирургическое отделение № 5

Пушкарев Василий Александрович — д.м.н., отделение № 8, orcid.org/0000-0001-5569-2321

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., отдел противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Аннотация

В статье представлен обзор литературы за последние годы, где рак расценивают как генетическое заболевание, способное манифестировать как спорадическими случаями, так и быть наследственным, сопровождающимся различными мутациями в геноме или перестройками на уровне ДНК. Данные изменения могут проявляться в точковых мутациях, хромосомных aberrациях, гиперметилировании, что приводит к дефектам репарации ДНК. Дефекты генов-супрессоров опухолевого роста (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PTCH1* и др.) являются причиной наследственной предрасположенности развития рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ), обусловленной нарушениями стабильности генома. Выявление соматических мутаций имеет большое значение в изучении механизма канцерогенеза и поиска выбора правильного лечения. Из-за гетерогенности рака идентификация мутаций из опухоли является сложной задачей. Выбор тактики лечения и ее эффективность при РМЖ и РЯ зависят от наличия в опухолевых клетках дефицита гомологичной рекомбинации, обусловленной чаще всего дефектом генов *BRCA1/2*. *CHEK2*-ассоциированные новообразования составляют большую долю наследственного РМЖ, механизмы формирования их связаны с дефектами системы репарации ДНК. Избыточная экспрессия белка *PTCH 1* является мишенью для опухолей молочной железы, легкого, яичников, толстой кишки и др.

Таким образом, генетические исследования коренным образом изменили представления об этиологии и патогенезе злокачественных опухолей у человека. Распознавание молекулярного фенотипа онкозаболеваний служит важнейшим прогностическим фактором болезни и дает возможность персонализировать лечение больных.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, гены новообразований, мутации зародышевой линии, гены *BRCA1*, гены *BRCA2*, контрольных точек киназа 2, Patched-1 рецепторы, канцерогенез

Для цитирования: Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., Султанбаев А.В. Генетические предикторы развития злокачественных новообразований (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):157–165. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165>

Genetic Predictors of Malignancy: a Literature Review

Aleksey V. Pushkarev, Marat G. Galeev, Vasily A. Pushkarev, Aleksandr V. Sultanbaev

Aleksey V. Pushkarev —
Surgery Unit No. 5,
orcid.org/0000-0002-0931-
997X

Marat G. Galeev —
Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit
No. 5

Vasily A. Pushkarev —
Dr. Sci. (Med.), Unit No. 8,
orcid.org/0000-0001-5569-2321

Aleksandr V. Sultanbaev —
Cand. Sci. (Med.), Anticancer
Drug Therapy Unit,
orcid.org/0000-0003-0996-5995

Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Vasily A. Pushkarev, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru

Abstract

The review covers recent research on cancer as a genetic disease manifesting both sporadically and in germline through variant genomic mutations or DNA rearrangements. This change can be point mutations, chromosomal aberrations or hypermethylation leading to DNA repair failures. Defects in tumour suppressor genes (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PTCH1*, etc.) underly hereditary predisposition to breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) due to genome instability. Studying somatic mutations is key to the understanding of carcinogenesis mechanisms and finding apt therapies. Heterogeneity of cancers renders the tumour mutation profiling uneasy. The treatment choice and efficacy in BC and OC depends on homologous recombination defects in tumour cells usually imposed by damaged *BRCA1/2* genes. *CHEK2*-associated neoplasms account for most hereditary BCs linked to flaws in the DNA repair machinery. Overexpression of the *PTCH1* protein is the target in breast, lung, ovarian, colonic cancers, etc.

Genetic research has fundamentally altered our understanding of the aetiology and pathogenesis of human malignancy. The molecular cancer phenotype is of paramount importance in the disease prognosis and treatment personalisation.

Keywords: malignant neoplasms, neoplastic genes, germline mutations, *BRCA1* gene, *BRCA2* gene, checkpoint kinase 2, Patched-1 receptor, carcinogenesis

For citation: Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., Sultanbaev A.V. Genetic Predictors of Malignancy: a Literature Review. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):157–165. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165>

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений ведущая роль генетических повреждений в патологических процессах канцерогенеза и формировании злокачественных новообразований [1, 2]. Развитие опухоли при некоторых условиях может быть следствием поэтапной кумуляции в генотипе всевозможных «соматических мутаций», которые могут возникать под влиянием физических, химических, биологических факторов среды [1–3]. Мутации генов и/или аномалии кариотипа выявляются в опухолевых тканях пациентов с раковыми заболеваниями. Диапазон генетических нарушений, сопутствующий опухолевой трансформации клеток, широк и охватывает масштабные или микроперестройки хромосом, амплификацию генов, доминантные или рецессивные мутации некоторых генов, добавляющие мутантным белкам многообразные агрессивные особенности или инактивирующие их [2, 4].

Канцерогенез рассматривается как многостадийный процесс, имеющий периоды инициации, промоции и опухолевого роста. В первоначально здоровой клетке происходит неуклонное нарастание генетических перестроек, которое приводит к разрушению ее митотической активности. Наряду с этим поочередно зарождается сначала одна мутантная опухолевая клетка, далее возникает целый клон аналогичных клеток, из которого в будущем формируется клинически проявляемая опухоль, имеющая преимущественно моноклональное происхождение [1, 2]. Неопластическая перестройка может быть причиной более сотни видов опухолевых новообразований различных органов и тканей, однако злокачественные клетки имеют некоторые совокупные черты, к которым, не считая кумуляции соматических мутаций, можно причислить получение возможности увеличенной неконтролируемой пролиферации, геномную неустойчивость и расстройство цитодифференцировки [1, 5].

Генетические предикторы развития онкозаболеваний

Изучение семейных случаев онкозаболеваний, анализ молекулярно-генетических нарушений и хромосомных aberrаций, исследования интеграции здоровых и опухолевых клеток, вызывающих ослабление признаков злокачественности, обусловили открытие генов-супрессоров онкогенеза, активность которых, как правило, сдерживает канцерогенез. В результате мутации последние обуславливают инициацию, промоцию или прогрессию злокачественного роста клеток. Наследственный синдром рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) стал причиной усиленных генетических исследований в начале 90-х годов прошлого века. В 1994 году был открыт первый ген, ассоциированный с этим заболеванием, BRCA1, а годом позже — BRCA2. Первые данные о сопричастности генов BRCA1 и BRCA2 к развитию РМЖ и РЯ были выявлены при исследовании пациенток, живущих в Европе и Северной Америке [1, 2, 5]. С английского языка их название переводится как «ген рака молочной железы»

(breast cancer gene). Упомянутые гены сами по себе не приводят к онкозаболеваниям. Они присутствуют в клетках здорового человека и выполняют важные функции. Риск развития злокачественной опухоли увеличивается, когда деятельность указанных генов нарушается из-за мутаций.

По статистическим данным, мутации в генах BRCA1 и BRCA2 наблюдаются у одного из 300–800 человек. У носителей этих генов возрастает риск развития РМЖ, РЯ, рака фаллопиевых труб, брюшины, предстательной железы, поджелудочной железы, желудка, желчного пузыря и желчных протоков, также меланомы. Если человек унаследует определенные мутации от обоих родителей, у него развивается анемия Фанкони, увеличивается риск формирования некоторых злокачественных заболеваний, острого миелоидного лейкоза [1, 5].

Ген BRCA1, кодирующий белок BRCA1, является геном-супрессором опухоли, значение которого состоит в сдерживании опухолевого развития и сохранении устойчивости генетического аппарата клеток. Он размещен на длинном плече 17-й хромосомы (цитогенетический «адрес» — 17q21) и принадлежит к генам-супрессорам опухоли, а значит, охраняет клетку от злокачественной перестройки, кодируя белки, принимающие участие в регуляции клеточного цикла, восстановлении ДНК. При наличии мутации в этом гене значительно повышается вероятность развития РМЖ и РЯ, которые являются одними из самых распространенных онкозаболеваний. Ген BRCA1 содержит много мутантных аллелей. Мутация, состоящая в присоединении одного нуклеотида-цитозина в позиции 5382, указывается как 5382insC. В итоге смещается граница считывания матричной РНК и появляется преждевременный стоп-кодон в позиции 1829. Как следствие, возникает короткий белок BRCA1, что влечет за собой расстройство его функциональных особенностей и повышает риск развития РЯ и РМЖ. Мутации 5382insC и 4153delA являются причиной почти 86 % семейного РЯ в России. У данного контингента больных мутация 5382insC встречается в 9,7 % случаев. Продукт, кодируемый геном BRCA1, создает комплексы белков BRCA (BRCA-associated genome surveillance complex), которые принимают участие в восстановлении ДНК, обуславливая единство генома [1, 2, 6].

Как следствие расстройства деятельности гена BRCA1, «возможно нарушение связанной с BRCA1 системы репарации ДНК в эпизодических опухолях. В результате опухоли могут стать весьма восприимчивы к цитостатикам, поражающим ДНК, — производным платины» [7]. Препараты платины вызывают двунитевые разрывы ДНК. Ввиду того, что биомеханизм гомологичной рекомбинации не работает, в клетках с расстройством функции гена BRCA1 не восстанавливается ДНК. Применение препаратов платины влечет гибель опухолевых клеток. На утверждении представленных материалов основано соображение, что «дисфункция гена BRCA1, по всей видимости, является потенциальным биомаркером чувствительности к химиотерапии (ХТ) с подключением препаратов платины» [7].

В спорадических случаях опухолей молочной железы дисфункция гена BRCA1 может формироваться по разнообразным механизмам, например по системе спонтанных мутаций гена или по структуре гиперметилирования промотора BRCA1. Подобные эпизодические мутации вызывают снижение или даже отсутствие экспрессии мРНК BRCA1 [7].

Уменьшение интенсивности мРНК BRCA1 в опухолях молочной железы с тройным негативным фенотипом появляется чаще, чем в любых других подтипах [8]. Для славянской этнической категории идентифицирован ряд отличительных мутаций BRCA1 (5382insC, 185delAG, T300G), возникновение которых провоцирует развитие РМЖ [9]. Указанные мутации обуславливают формирование наследственного РМЖ, хотя возможно развитие и случайных мутаций в упомянутых локусах ткани опухоли в результате канцерогенеза [7]. Метилирование промоторной зоны гена BRCA1, по материалам изучения E.H. Lips et al. (2013), фиксируется в 27–37 % случаев ТН РМЖ [10]. В работе S.A. Joosse et al. (2011) 34 % видов базальноподобного РМЖ отличались метилированием промоторного участка BRCA1, что значительно коррелировало с расстройством регуляции BRCA1 (во всех образцах уменьшена экспрессия BRCA1) [11]. Аналогичные результаты достигнуты в более ранних работах, где уровень метилирования промоторного участка гена BRCA1 составил 32 % [12, 13].

В исследованиях D.P. Silver et al. (2010) снижение экспрессии мРНК BRCA1 статистически значимо ассоциировалось с ответом на лечение. В работе оценивали патоморфологические регрессии после проведения 4 курсов ХТ цисплатином в монорежиме. Авторы сделали заключение, что дисфункция BRCA1 является маркером чувствительности к платиносодержащим режимам ХТ [8].

В публикации Y.H. Wen et al. (2012) показано, что гиперэкспрессия белка JD4 в клетках ТН РМЖ выявлялась чаще (> 50 %), чем в клетках ER-позитивного варианта РМЖ (5 %) [14].

Среди пациенток с наследственным РМЖ (нРМЖ) около 25–30 % случаев могут быть связаны с наследственными

изменениями в одном из двух высокопенетрантных генов: BRCA1 или BRCA2. Носительство мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 связано с общим суммарным риском развития РМЖ в 60–85 % и риском возникновения РЯ в 30–40 % к возрасту 70 лет соответственно [15, 16]. Гены и локусы, ответственные за развитие семейных форм РМЖ, могут быть поделены на три категории в зависимости от степени риска: высокопенетрантные редкие мутации; умереннопенетрантные и низкопенетрантные с наибольшей частотой встречаемости аллелей [17–19] (табл. 1).

Ген BRCA2 расположен на длинном плече 13-й хромосомы (позиция 13q12.3), относится к опухолевым супрессорам, является геном-супрессором опухолевого роста. Ген расположен в регионе 13q13.1, в норме защищающем клетку от злокачественного перерождения. Ген BRCA2 кодирует одноименный белок, участвующий в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и поддержании генетической стабильности. Мутации в этом гене обнаруживаются у больных РМЖ, РЯ, раком поджелудочной и предстательной желез, анемией Фанкони [20].

База ClinVar содержит информацию о 10 000 вариантов последовательности гена BRCA2, из которых 5133 отнесены к патогенным [21]. Самыми распространенными мутациями гена BRCA2 являются миссенс-мутации (переключение кодона на кодирование другой аминокислоты — 64,2 %), бессмысловые замены (замена нуклеотида в кодоне, не приводящая к изменению последовательности аминокислот в соответствующей полипептидной цепи — 12,4 %), нонсенс-мутации (мутация, в результате которой кодон теряет способность кодировать какую-либо аминокислоту, что приводит к преждевременной остановке синтеза белка — 9,8 %) и мутации со сдвигом рамки считывания (10,8 %). Наиболее распространенная из известных мутаций — 6174delT: делеция тимина в позиции 6174. Делеция инактивирует работу гена, что в итоге может увеличить вероятность развития РЯ, РМЖ и рака предстательной железы [22]. Таким образом, ген BRCA2 участвует в защите организма от случайных повреждений ДНК, поэтому нарушение его работы дает возможность накапливаться мутациям и приводит к злокачественным заболеваниям.

Третьим по частоте геном, мутация в котором обуславливает предрасположенность к РМЖ, является СНЕК2. Ген СНЕК2 (checkpoint kinase 2), является человеческим гомологом генов Rad53 и Cds1. СНЕК2-ядерная серин-треониновая протеинкиназа — один из наиболее важных генов, выполняющих координацию фаз клеточного цикла, работу сигнальной системы восстановления ДНК и регуляции апоптоза. Стимулирующими моментами являются репликативный стресс или образование двухцепочечных повреждений ДНК. Ген СНЕК2 активируется ATM и ATR. Эти протеины ускоряют фосфорилирование индивидуального домена, что влечет к последующим димеризации, аутофосфорилированию и активации. Активированные мономеры фосфорилируют

Гены риска	Повышение риска развития РМЖ	Гены/синдромы
Высокопенетрантные гены	5–20 раз	BRCA1/BRCA2/RAD51C: наследственного РМЖ и РЯ; TP53: синдром Li-Fraumeni; STK11/LKB1: синдром Peutz-Jeghers; PTEN: синдром Cowden
Умереннопенетрантные гены	1,5–5,0 раза	СНЕК2, PALB2, BRIP1, ATM
Малопенетрантные гены	0,7–1,5 раза	FGFR2, TOX3, MAP3K1; CAMK1D, SNRPB; FAM84B/c-MYC, COX11; LSP1, CASP8, ESR1; ANKLE1, MERIT40

Таблица 1. Гены, мутации в которых ассоциированы с риском развития РМЖ в соответствии с их пенетрантностью (Meindl et al., 2011)
Table 1. Mutation penetrance in BC-associated genes (Meindl et al., 2011)

другие компоненты сигнальной цепи, такие как ген-супрессор опухолевого роста p53, семейство белков CDC25 (CDC25C и CDC25A) и BRCA1. В результате цепочки реакций усиливается процесс репарации и синхронно блокируется вхождение в фазу митоза (переход G1/S, S, G2/M) [23]. Регулирование деятельности механизма репарации ДНК наиболее важно после повреждающего генотоксического воздействия, такого как ионизирующее излучение или цитостатическая химиотерапия. В клетках млекопитающих ген CHEK2 активируется ATM в ответ на нарушение ДНК [23].

Риск развития РМЖ на протяжении жизни у носителей мутации гена CHEK2 составляет приблизительно 20 % для женщин с неотяженной наследственностью и 44–57 % для женщин с отяженной наследственностью по РМЖ [23, 24]. Мутация гена CHEK2 1100delC интегрирована с дополнительной вероятностью развития контралатерального РМЖ, к тому же с плохими показателями долгосрочной безрецидивной и общей выживаемости и выживаемости без обнаружения отдаленных метастазов [25–27].

Две наследственные фаундер-мутации в гене CHEK2 являются наиболее хорошо изученными. Доказана очевидная связь мутации 1100delC с вероятностью возникновения РМЖ. Частота аллеля 1100delC в европейской популяции и у населения Северной Америки достигает 0,2–1,5 % [16, 28]. Риск развития РМЖ у женщин — носительниц мутации 1100delC возрастает в 1,4–4,7 раза. В эпизодических случаях установленный эффект проявляется в гомозиготном состоянии. Наряду с этим риск развития РМЖ может увеличиваться вдвое по сравнению с гетерозиготным носительством [29–31]. Мутация в гене CHEK2 1100delC ассоциирована с определенной опасностью формирования контралатерального РМЖ, а также с низкими результатами долговременной безрецидивной и общей выживаемости без возникновения отдаленных метастазов [32–34]. Вышеупомянутая мутация 1100delC широко распространена и в России [29]. Женщины-гомозиготы проявляют более чем двукратное увеличение вероятности развития РМЖ в сопоставлении с гетерозиготным унаследованным носительством [30, 31].

В таблице 2 показаны наиболее распространенные мутации гена CHEK2 в различных странах Европы и в Канаде. Преобладающей разновидностью, наиболее распространенной как в Западной, так и в Восточной Европе, является мутация 1100delC. Известно, что злокачественные новообразования молочной железы, связанные с мутацией в гене CHEK2 1100delC, чаще бывают ЭР-позитивными [32–34].

В меньшей мере исследованы некоторые повторяющиеся транквирующие мутации CHEK2: сплайсинговая мутация CHEK2 — IVS2+1G>A и крупная делеция, которая характеризует экзоны 9 и 10 (del5395). Мутация IVS2+1G>A в сайте сплайсинга экзона 2 гена CHEK2 вызывает нарушение границ сшиваемых экзонов, а также появление в мРНК лишних 4 нуклеотидов и сдвиг рамки считывания. Этот аллель встречается

в Германии (0,4 % жителей), Польше (0,3 % жителей), Белоруссии (0,2 % жителей) [35]. Носительство этого аллеля связано с двукратным повышением риска развития РМЖ [35]. Транквирующий вариант (c.277 delT, p.D265_H282del, del5601) встречается у пациентов из Чехии. Для популяции российских пациентов северо-западного региона, Польши, Германии, Финляндии, Чехии характерны 3 повторяющиеся мутации гена CHEK2: 1100delC, del5395, IVS2+1G>A [35, 36]. CHEK2-ассоциированные опухоли по иммунофенотипической молекулярной классификации представлены в основном люминальными вариантами [16, 36, 37]. Новообразования, содержащие транквирующие мутации CHEK2, чаще относятся к люминальному В подтипу РМЖ, а опухоли, ассоциированные с заменой I157T, — к люминальному А подтипу [38]. Значительная часть CHEK2-ассоциированных опухолей (80–90 %) проявляет экспрессию рецепторов эстрогена (ER) независимо от типа наследственной мутации [36]. Несмотря на то что пациенты с ER/PR-позитивными опухолями имеют лучший прогноз, CHEK2-зависимые опухоли демонстрируют неудовлетворительное течение болезни [33]. Доказано, что CHEK2 1100delC-ассоциированный РМЖ связан с высокой вероятностью риска развития контралатерального РМЖ и плохими показателями 6-летней выживаемости после констатации диагноза [32].

Данные о результатах различных видов лечения для носителей CHEK2-мутаций неоднозначны. Эти больные характеризуются сравнительно неблагоприятным течением заболевания, поэтому выбор предпочтительных схем химиотерапии является важной задачей. Очевидно, интерес вызывает вопрос о внутриопухолевом статусе нормального аллеля CHEK2, т.е. о наличии или отсутствии «потери гетерозиготности» (loss of heterozygosity, LOH), поскольку абсолютная функциональная инактивация гена может быть причиной дефекта гомологичной репарации ДНК и привести к повышенной чувствительности опухолевых клеток к терапии ДНК-повреждающими цитостатиками

Страна	Мутация	Автор-исследователь
Голландия	1100 delC	(Huijts et al., 2013)
Финляндия	1100 delC	(Vahteristo et al., 2002)
Германия	1100 delC	(Rashid et al., 2005)
Польша	1100 delC del5395 IVS2+1G>A I157T	(Cybulski et al., 2007)
Чехия	1100 delC	(Kleibl et al., 2005)
Канада	1100 delC	(Zhang et al., 2008)
Россия	1100 delC	(Chekmariova et al., 2006)

Таблица 2. Преимущественно встречающиеся фаундер-мутации в гене CHEK2 в некоторых странах Европы и в Канаде
Table 2. Prevalent CHEK2 founder mutations in selected European countries and Canada

(цисплатин, митомицин и др.) [39]. Потеря гетерозиготности при СНЕК2-индуцированных типах РМЖ встречается реже, чем при BRCA-ассоциированных опухолях [40]. Соматические мутации СНЕК2 при новообразованиях молочной железы, по данным базы COSMIC, обнаруживаются примерно в 1,2 % случаев. Такие мутации преимущественно представлены однонуклеотидными заменами и не рассматриваются в качестве соматической инактивации гена СНЕК2. Для спорадических опухолей молочной железы с соматическими мутациями СНЕК2, как и для наследственных опухолей, нехарактерны соматические мутации в гене TP53 [41].

Мутации гена PTCH1 при РМЖ коррелируют с рецидивом заболевания. Наиболее высокое соотношение мутаций PTCH1 обнаружено при люминальном В РМЖ без гиперэкспрессии Her-2/neu (67 %) и ТН РМЖ (62 %) по сравнению с другими подтипами. У больных с мутацией PTCH1 было выявлено более высокое соотношение метастазов в легких, в печени и в отдаленных лимфатических узлах. Пациенты с мутациями PTCH1 имели плохую безрецидивную выживаемость. Ген PTCH1 является длинным геном, имеет в общей сложности 23 экзона. Все пациенты с метастазами в легкие, в печень имели мутации в экзоне 22 или 23 PTCH1, который находится в С-конце внутриклеточного домена белка PTCH1. Таким образом, мутация гена PTCH1 является мощным предиктором для больных РМЖ, а экзоны 22 и 23 — потенциально критические сегменты [42].

Ген PTCH1 кодирует патчированный белок гомолог 1 (PTCH1). PTCH1 12-pass трансмембранный белок содержит две большие внеклеточные петли и две большие внутриклеточные петли. Внеклеточная петля белка PTCH1 взаимодействует с белком sonic hedgehog (SHH) или desert hedgehog (DHH). Без связывания лиганда белок PTCH1 ингибирует сглаженные рецепторы (SMO) и инактивирует нисходящие пути. Связывание белка SHH/DHH с рецептором PTCH1 активирует SMO-корцептор и нисходящую сигнализацию GLI1. Без присутствия лиганда hedgehog ген PTCH1 играет другую роль в клетке — ограничение ряда сигналов, блокируя прогрессирование клеточного цикла путем секвенирования циклин В1 или посредством апоптоза клетки через каспазу-3 и каспазу-9 родственных сигнальных путей [43, 44]. Предполагается, что рецептор PTCH1 является супрессором опухоли. Сигнальный путь hedgehog потенциально активирует при РМЖ за счет повышения экспрессии белков SHH, SMO, GLI1 и снижения экспрессии PTCH1 [45]. При РМЖ обнаруживается избыточная экспрессия белка PTCH1, особенно в люминальных В и ТН подтипах [46]. Ген PTCH1 является потенциальной терапевтической мишенью для PTCH1 — гиперэкспрессирующего легкого, молочной железы, простаты, яичников, толстой кишки, головного мозга, меланомы [46]. Редкие мутации в совокупности играют решающую роль в одной четверти всех злокачественных заболеваний человека [47].

Заключение

Соматические мутации спонтанно возникают в клетках организма и накапливаются на протяжении всей жизни, что может способствовать развитию рака и других заболеваний [48, 49]. Напротив, мутации зародышевых линий присутствуют в гаметах и передаются следующему поколению по наследству [50]. Если генетическая мутация дает клон клеток, которые обходят ограничения нормальных клеток, это еще больше способствует развитию и прогрессированию рака [51, 52].

Таким образом, молекулярно-генетические исследования изменили наши представления о значении генетических показателей в возникновении и развитии злокачественных новообразований. Идентификация молекулярного фенотипа этих опухолей является важным прогностическим фактором заболевания и дает возможность персонализировать лечение больных.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Бочков Н.П., Гинтер Е.К., Пузырев В.П. Наследственные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
- 2 Williams M.J., Sottoriva A., Graham T.A. Measuring clonal evolution in cancer with genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019;20:309–29. DOI: 10.1146/annurev-genom-083117-021712
- 3 Корженевская М.А., Горбунова В.Н. (ред.). Генетика в клинической практике. СПб.: СпецЛит; 2015.
- 4 Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular Biology of the Cell.* 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
- 5 Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F., Hamosh A. *Genetics in medicine.* Elsevier; 2007.
- 6 Пушкарев А.В. Меньшиков К.В., Пушкарев В.А., Султанбаев А.В., Галеев М.Г. Роль наследственных факторов в патогенезе рака молочной железы. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2020;2(86):70–8.
- 7 Игнатова Е.О., Фролова М.А., Петровский А.В., Малышева Е.В., Ажикина Т.Л., Тюляндин С.А. Дисфункция BRCA1 как маркер чувствительности к производным платины при лечении тройного негативного варианта рака молочной железы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2014;25(1–2):5–13.
- 8 Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., Wang Z.C., Szallasi Z., Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1145–53. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4725
- 9 Telli M.L., Hellyer J., Audeh W., Jensen K.C., Bose S., Timms K.M., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) status predicts response to standard neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative or BRCA1/2 mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(3):625–30. DOI: 10.1007/s10549-017-4624-7
- 10 Lips E.H., Mulder L., Oonk A., van der Kolk L.E., Hogervorst F.B., Imholz A.L., et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br J Cancer.* 2013;108(10):2172–7. DOI: 10.1038/bjc.2013.144
- 11 Joosse S.A., Brandwijk K.I., Mulder L., Wesseling J., Hannemann J., Nederlof P.M. Genomic signature of BRCA1 deficiency in sporadic basal-like breast tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(2):71–81. DOI: 10.1002/gcc.20833
- 12 de Ruijter T.C., van der Heide F., Smits K.M., Aarts M.J., van Engeland M., Heijnen V.C.G. Prognostic DNA methylation markers for hormone receptor breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):13. DOI: 10.1186/s13058-020-1250-9
- 13 Darbeheshti F., Izadi P., Emami Razavi A.N., Yekaninejad M.S., Tavakoly Bazzaz J. Comparison of BRCA1 Expression between Triple-

- Negative and Luminal Breast Tumors. *Iran Biomed J.* 2018;22(3):210–4. DOI: 10.22034/ibj.22.3.210
- 14 Wen Y.H., Ho A., Patil S., Akram M., Catalano J., Eaton A., et al. Id4 protein is highly expressed in triple-negative breast carcinomas: possible implications for BRCA1 downregulation. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):93–102. DOI: 10.1007/s10549-012-2070-0
- 15 Aloraifi F., Alshehhi M., McDevitt T., Cody N., Meany M., O'Doherty A., et al. Phenotypic analysis of familial breast cancer: comparison of BRCAx tumors with BRCA1-, BRCA2-carriers and non-familial breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(5):641–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.01.021
- 16 Пушкарев А.В., Султанбаева Н.И., Пушкарев В.А., Насретдинов А.Ф., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И. и др. Спектр и частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 и RAD50 у пациенток с раком молочной железы в Республике Башкортостан. *Казанский медицинский журнал.* 2020;101(5):691–7. DOI: 10.17816/KMJ2020-691
- 17 Ghousaini M., Pharoah P.D.P., Easton D.F. Inherited genetic susceptibility to breast cancer: the beginning of the end or the end of the beginning? *Am J Pathol.* 2013;183(4):1038–51. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.07.003
- 18 Zhu B., Mukherjee A., Machiela M.J., Song L., Hua X., Shi J., et al. An investigation of the association of genetic susceptibility risk with somatic mutation burden in breast cancer. *Br J Cancer.* 2016;115(6):752–60. DOI: 10.1038/bjc.2016.223
- 19 Iurlaro R., León-Annicchiarico C.L., Muñoz-Pinedo C. Regulation of cancer metabolism by oncogenes and tumor suppressors. *Methods Enzymol.* 2014;542:59–80. DOI: 10.1016/B978-0-12-416618-9.00003-0
- 20 Nalepa G., Clapp D.W. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(3):168–85. DOI: 10.1038/nrc.2017.116
- 21 ClinVar. Bethesda: National Center for Biotechnology Information. [cited 2020 Apr 7]. Available from: <https://www.clinicalgenome.org/data-sharing/clinvar/>
- 22 Catalog of Somatic Mutations in Cancer. Hinxton: Sanger Institute. C 2004. [cited 2020 Apr 7]. Available from: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- 23 Leedom T.P., LaDuca H., McFarland R., Li S., Dolinsky J.S., Chao E.C. Breast cancer risk is similar for CHEK2 founder and non-founder mutation carriers. *Cancer Genet.* 2016;209(9):403–7. DOI: 10.1016/j.cancergen.2016.08.005
- 24 Jalilvand M., Oloomi M., Najafipour R., Alizadeh S.A., Saki N., Rad F.S., et al. An association study between CHEK2 gene mutations and susceptibility to breast cancer. *Comp Clin Path.* 2017;26(4):837–45. DOI: 10.1007/s00580-017-2455-x
- 25 Kriege M., Hollestelle A., Jager A., Huijts P.E., Berns E.M., Sieuwerts A.M., et al. Survival and contralateral breast cancer in CHEK2 1100delC breast cancer patients: impact of adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer.* 2014;111(5):1004–13. DOI: 10.1038/bjc.2014.306
- 26 Reiner A.S., Sisti J., John E.M., Lynch C.F., Brooks J.D., Mellemkjær L., et al. Breast cancer family history and contralateral breast cancer risk in young women: an update from the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1513–20. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.3424
- 27 Schmidt M.K., Hogervorst F., van Hien R., Cornelissen S., Broeks A., Adank M.A., et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC Carriers. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2750–60. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.5844
- 28 Zhang S., Phelan C.M., Zhang P., Rousseau F., Ghadirian P., Robidoux A., et al. Frequency of the CHEK2 1100delC mutation among women with breast cancer: an international study. *Cancer Res.* 2008;68(7):2154–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5187
- 29 Chekmariova E.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Iyevleva A.G., Ulibina Y.M., Rozanov M.E., et al. CHEK2 1100delC mutation is frequent among Russian breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(1):99–102. DOI: 10.1007/s10549-006-9227-7
- 30 Näslund-Koch C., Nordstgaard B.G., Bojesen S.E. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2*1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen general population study. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1208–16. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3594
- 31 Adank M.A., Jonker M.A., Kluij I., van Mil S.E., Oldenburg R.A., Mooi W.J., et al. CHEK2*1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. *J Med Genet.* 2011;48(12):860–3. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100380
- 32 Nagel J.H., Peeters J.K., Smid M., Sieuwerts A.M., Wasielewski M., de Weerd V., et al. Gene expression profiling assigns CHEK2 1100delC breast cancers to the luminal intrinsic subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):439–48. DOI: 10.1007/s10549-011-1588-x
- 33 Huszno J., Kolosza Z. Molecular characteristics of breast cancer according to clinicopathological factors. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(2):192–200. DOI: 10.3892/mco.2019.1869
- 34 Muranen T.A., Greco D., Blomqvist C., Aittomäki K., Khan S., Hogervorst F., et al. Genetic modifiers of CHEK2*1100delC-associated breast cancer risk. *Genet Med.* 2017;19(5):599–603. DOI: 10.1038/gim.2016.147
- 35 Bogdanova N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Aysheva S.N., Blaut M., Bremer M., et al. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(2):545–50. DOI: 10.1007/s10549-010-1290-4
- 36 Domagala P., Wokolorczyk D., Cybulski C., Huzarski T., Lubinski J., Domagala W. Different CHEK2 germline mutations are associated with distinct immunophenotypic molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):937–45. DOI: 10.1007/s10549-011-1635-7
- 37 Kleiblova P., Stolarova L., Krizova K., Lhota F., Hojny J., Zemankova P., et al. Germline CHEK2 gene mutations in hereditary breast cancer predisposition — mutation types and their biological and clinical relevance. *Klin Onkol.* 2019;32(Suppl 2):36–50. DOI: 10.14735/amko2019S36
- 38 Kwei K.A., Kung Y., Salari K., Holcomb I.N., Pollack J.R. Genomic instability in breast cancer: pathogenesis and clinical implications. *Mol Oncol.* 2010;4(3):255–66. DOI: 10.1016/j.molonc.2010.04.001
- 39 Lord C.J., Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(2):110–20. DOI: 10.1038/nrc.2015.21
- 40 Larsen M.J., Thomassen M., Tan Q., Lænkholm A.V., Bak M., Sørensen K.P., et al. RNA profiling reveals familial aggregation of molecular subtypes in non-BRCA1/2 breast cancer families. *BMC Med Genomics.* 2014;7:9. DOI: 10.1186/1755-8794-7-9
- 41 Knappskog S., Berge E.O., Chrisanthar R., Geisler S., Staalesen V., Leirvaag B., et al. Concomitant inactivation of the p53- and pRb-functional pathways predicts resistance to DNA damaging drugs in breast cancer in vivo. *Mol Oncol.* 2015;9(8):1553–64. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.04.008
- 42 Wang C.Y., Chang Y.C., Kuo Y.L., Lee K.T., Chen P.S., Cheung C., et al. Mutation of the PTCH1 gene predicts recurrence of breast cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):16359. DOI: 10.1038/s41598-019-52617-4
- 43 Adolphe C., Hetherington R., Ellis T., Wainwright B. Patched1 functions as a gatekeeper by promoting cell cycle progression. *Cancer Res.* 2006;66(4):2081–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2146
- 44 Katoh M. Genomic testing, tumor microenvironment and targeted therapy of Hedgehog-related human cancers. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(8):953–70. DOI: 10.1042/CS20180845
- 45 Monkkonen T., Lewis M.T. New paradigms for the Hedgehog signaling network in mammary gland development and breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2017;1868(1):315–32. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.06.003
- 46 Riaz S.K., Khan J.S., Shah S.T.A., Wang F., Ye L., Jiang W.G., et al. Involvement of hedgehog pathway in early onset, aggressive molecular subtypes and metastatic potential of breast cancer. *Cell Commun Signal.* 2018;16(1):3. DOI: 10.1186/s12964-017-0213-y
- 47 Kohno T. Implementation of “clinical sequencing” in cancer genome medicine in Japan. *Cancer Sci.* 2018;109(3):507–12. DOI: 10.1111/cas.13486
- 48 Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H., et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014;20(3):764–75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287
- 49 Janoueix-Lerosey I., Lequin D., Brugières L., Ribeiro A., de Pontual L., Combaret V., et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature.* 2008;455(7215):967–70. DOI: 10.1038/nature07398
- 50 Mitsudomi T., Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* 2007;98(12):1817–24. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00607.x
- 51 Reddy B.Y., Miller D.M., Tsao H. Somatic driver mutations in melanoma. *Cancer.* 2017;123(S11):2104–17. DOI: 10.1002/cncr.30593
- 52 Kim K.B., Dunn C.T., Park K.S. Recent progress in mapping the emerging landscape of the small-cell lung cancer genome. *Exp Mol Med.* 2019;51(12):1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0349-5

References

- 1 Bochkov N.P., Ginter E.K., Puzyrev V.P. Hereditary diseases: national guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (In Russ.).
- 2 Williams M.J., Sottoriva A., Graham T.A. Measuring clonal evolution in cancer with genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019;20:309–29. DOI: 10.1146/annurev-genom-083117-021712
- 3 Korzhenevskaya M.A., Gorbunova V.N. (eds) Genetics in clinical practice. Saint Petersburg: SpetsLit; 2015 (In Russ.).
- 4 Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular Biology of the Cell.* 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
- 5 Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F., Hamosh A. *Genetics in medicine.* Elsevier; 2007.
- 6 Pushkarev A.V., Menshikov K.V., Pushkarev V.A., Sultanbaev A.V., Galeev M.G. The role of hereditary factors in the pathogenesis of breast cancer. *Bashkortostan Medical Journal.* 2020;2(86):70–8 (In Russ.).
- 7 Ignatova E.O., Frolova M.A., Petrovsky A.V., Malysheva E.V., Azhikina T.L., Tjulandin S.A. BRCA1-associated DNA repair dysfunction as a potential predictive biomarker to platinum-based chemotherapy in patients with triple negative breast cancer. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 2014;25(1–2):5–13 (In Russ.).
- 8 Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., Wang Z.C., Szallasi Z., Li Q., et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1145–53. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4725
- 9 Telli M.L., Hellyer J., Audeh W., Jensen K.C., Bose S., Timms K.M., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) status predicts response to standard neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative or BRCA1/2 mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(3):625–30. DOI: 10.1007/s10549-017-4624-7
- 10 Lips E.H., Mulder L., Oonk A., van der Kolk L.E., Hogervorst F.B., Imholz A.L., et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br J Cancer.* 2013;108(10):2172–7. DOI: 10.1038/bjc.2013.144
- 11 Joosse S.A., Brandwijk K.I., Mulder L., Wesseling J., Hannemann J., Nederlof P.M. Genomic signature of BRCA1 deficiency in sporadic basal-like breast tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(2):71–81. DOI: 10.1002/gcc.20833
- 12 de Ruijter T.C., van der Heide F., Smits K.M., Aarts M.J., van Engeland M., Heijnen V.C.G. Prognostic DNA methylation markers for hormone receptor breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):13. DOI: 10.1186/s13058-020-1250-9
- 13 Darbeheshti F., Izadi P., Emami Razavi A.N., Yekaninejad M.S., Tavakoly Bazzaz J. Comparison of BRCA1 Expression between Triple-Negative and Luminal Breast Tumors. *Iran Biomed J.* 2018;22(3):210–4. DOI: 10.22034/ibj.22.3.210
- 14 Wen Y.H., Ho A., Patil S., Akram M., Catalano J., Eaton A., et al. Id4 protein is highly expressed in triple-negative breast carcinomas: possible implications for BRCA1 downregulation. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):93–102. DOI: 10.1007/s10549-012-2070-0
- 15 Aloraifi F., Alshehhi M., McDevitt T., Cody N., Meany M., O'Doherty A., et al. Phenotypic analysis of familial breast cancer: comparison of BRCAx tumors with BRCA1-, BRCA2-carriers and non-familial breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(5):641–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.01.021
- 16 Pushkarev A.V., Sultanbaeva N.I., Pushkarev V.A., Nasretidinov A.F., Menshikov K.V., Musin S.H.I., et al. Spectrum and frequency of BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, RAD50 mutations in breast cancer patients in the Republic of Bashkortostan. *Kazan medical journal.* 2020;101(5):691–7 (In Russ.). DOI:10.17816/KMJ2020-691
- 17 Ghousaini M., Pharoah P.D.P., Easton D.F. Inherited genetic susceptibility to breast cancer: the beginning of the end or the end of the beginning? *Am J Pathol.* 2013;183(4):1038–51. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.07.003
- 18 Zhu B., Mukherjee A., Machiela M.J., Song L., Hua X., Shi J., et al. An investigation of the association of genetic susceptibility risk with somatic mutation burden in breast cancer. *Br J Cancer.* 2016;115(6):752–60. DOI: 10.1038/bjc.2016.223
- 19 Iurlaro R., León-Annicchiarico C.L., Muñoz-Pinedo C. Regulation of cancer metabolism by oncogenes and tumor suppressors. *Methods Enzymol.* 2014;542:59–80. DOI: 10.1016/B978-0-12-416618-9.00003-0
- 20 Nalepa G., Clapp D.W. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(3):168–85. DOI: 10.1038/nrc.2017.116
- 21 ClinVar. Bethesda: National Center for Biotechnology Information. [cited 2020 Apr 7]. Available from: <https://www.clinicalgenome.org/data-sharing/clinvar/>
- 22 Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. Hinxton: Sanger Institute. C 2004. [cited 2020 Apr 7]. Available from: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- 23 Leedom T.P., LaDuca H., McFarland R., Li S., Dolinsky J.S., Chao E.C. Breast cancer risk is similar for CHEK2 founder and non-founder mutation carriers. *Cancer Genet.* 2016;209(9):403–7. DOI: 10.1016/j.cancergen.2016.08.005
- 24 Jalilvand M., Oloomi M., Najafipour R., Alizadeh S.A., Saki N., Rad F.S., et al. An association study between CHEK2 gene mutations and susceptibility to breast cancer. *Comp Clin Pathol.* 2017;26(4):837–45. DOI: 10.1007/s00580-017-2455-x
- 25 Kriege M., Hollestelle A., Jager A., Huijts P.E., Berns E.M., Sieuwerts A.M., et al. Survival and contralateral breast cancer in CHEK2 1100delC breast cancer patients: impact of adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer.* 2014;111(5):1004–13. DOI: 10.1038/bjc.2014.306
- 26 Reiner A.S., Sisti J., John E.M., Lynch C.F., Brooks J.D., Mellemkjaer L., et al. Breast cancer family history and contralateral breast cancer risk in young women: an update from the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1513–20. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.3424
- 27 Schmidt M.K., Hogervorst F., van Hien R., Cornelissen S., Broeks A., Adank M.A., et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC Carriers. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2750–60. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.5844
- 28 Zhang S., Phelan C.M., Zhang P., Rousseau F., Ghadirian P., Robidoux A., et al. Frequency of the CHEK2 1100delC mutation among women with breast cancer: an international study. *Cancer Res.* 2008;68(7):2154–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5187
- 29 Chekmariova E.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Iyevleva A.G., Uli-bina Y.M., Rozanov M.E., et al. CHEK2 1100delC mutation is frequent among Russian breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(1):99–102. DOI: 10.1007/s10549-006-9227-7
- 30 Näslund-Koch C., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2*1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen general population study. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1208–16. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3594
- 31 Adank M.A., Jonker M.A., Kluij I., van Mil S.E., Oldenburg R.A., Mooi W.J., et al. CHEK2*1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. *J Med Genet.* 2011;48(12):860–3. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100380
- 32 Nagel J.H., Peeters J.K., Smid M., Sieuwerts A.M., Wasielewski M., de Weerd V., et al. Gene expression profiling assigns CHEK2 1100delC breast cancers to the luminal intrinsic subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):439–48. DOI: 10.1007/s10549-011-1588-x
- 33 Huszno J., Kolosza Z. Molecular characteristics of breast cancer according to clinicopathological factors. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(2):192–200. DOI: 10.3892/mco.2019.1869
- 34 Muranen T.A., Greco D., Blomqvist C., Aittomäki K., Khan S., Hogervorst F., et al. Genetic modifiers of CHEK2*1100delC-associated breast cancer risk. *Genet Med.* 2017;19(5):599–603. DOI: 10.1038/gim.2016.147
- 35 Bogdanova N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Abyeysheva S.N., Blaut M., Bremer M., et al. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(2):545–50. DOI: 10.1007/s10549-010-1290-4
- 36 Domagala P., Wokolorczyk D., Cybulski C., Huzarski T., Lubinski J., Domagala W. Different CHEK2 germline mutations are associated with distinct immunophenotypic molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):937–45. DOI: 10.1007/s10549-011-1635-7
- 37 Kleiblova P., Stolarova L., Krizova K., Lhota F., Hojny J., Zemankova P., et al. Germline CHEK2 gene mutations in hereditary breast cancer predisposition — mutation types and their biological and clinical relevance. *Klin Onkol.* 2019;32(Suppl 2):36–50. DOI: 10.14735/amko2019S36
- 38 Kwei K.A., Kung Y., Salari K., Holcomb I.N., Pollack J.R. Genomic instability in breast cancer: pathogenesis and clinical implications. *Mol Oncol.* 2010;4(3):255–66. DOI: 10.1016/j.molonc.2010.04.001
- 39 Lord C.J., Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(2):110–20. DOI: 10.1038/nrc.2015.21
- 40 Larsen M.J., Thomassen M., Tan Q., Lænkholm A.V., Bak M., Sorensen K.P., et al. RNA profiling reveals familial aggregation of molecular subtypes in non-BRCA1/2 breast cancer families. *BMC Med Genomics.* 2014;7:9. DOI: 10.1186/1755-8794-7-9
- 41 Knappskog S., Berge E.O., Chrisanthar R., Geisler S., Staalesen V., Leirvaag B., et al. Concomitant inactivation of the p53- and pRB-

- functional pathways predicts resistance to DNA damaging drugs in breast cancer in vivo. *Mol Oncol.* 2015;9(8):1553–64. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.04.008
- 42 Wang C.Y., Chang Y.C., Kuo Y.L., Lee K.T., Chen P.S., Cheung C., et al. Mutation of the PTCH1 gene predicts recurrence of breast cancer. *Sci Rep.* 2019;(9):16359. DOI: 10.1038/s41598-019-52617-4
- 43 Adolphe C., Hetherington R., Ellis T., Wainwright B. Patched1 functions as a gatekeeper by promoting cell cycle progression. *Cancer Res.* 2006;66(4):2081–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2146
- 44 Katoh M. Genomic testing, tumor microenvironment and targeted therapy of Hedgehog-related human cancers. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(8):953–70. DOI: 10.1042/CS20180845
- 45 Monkkonen T., Lewis M.T. New paradigms for the Hedgehog signaling network in mammary gland development and breast Cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2017;1868(1):315–32. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.06.003
- 46 Riaz S.K., Khan J.S., Shah S.T.A., Wang F., Ye L., Jiang W.G., et al. Involvement of hedgehog pathway in early onset, aggressive molecular subtypes and metastatic potential of breast cancer. *Cell Commun Signal.* 2018;16(1):3. DOI: 10.1186/s12964-017-0213-y
- 47 Kohno T. Implementation of “clinical sequencing” in cancer genome medicine in Japan. *Cancer Sci.* 2018;109(3):507–12. DOI: 10.1111/cas.13486
- 48 Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H., et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014;20(3):764–75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287
- 49 Janoueix-Lerosey I., Lequin D., Brugières L., Ribeiro A., de Pontual L., Combaret V., et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature.* 2008;455(7215):967–70. DOI: 10.1038/nature07398
- 50 Mitsudomi T., Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* 2007;98(12):1817–24. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00607.x
- 51 Reddy B.Y., Miller D.M., Tsao H. Somatic driver mutations in melanoma. *Cancer.* 2017;123(S11):2104–17. DOI: 10.1002/cncr.30593
- 52 Kim K.B., Dunn C.T., Park K.S. Recent progress in mapping the emerging landscape of the small-cell lung cancer genome. *Exp Mol Med.* 2019;51(12):1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0349-5



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-166-173>

Геномные и протеомные маркеры и перспективы их использования при раке шейки матки

Миняева Раушания Каримовна —
кафедра акушерства
и гинекологии № 1,
orcid.org/0000-0001-5542-9531

Батталова Гюзель Юрьевна —
д.м.н., профессор, кафедра
акушерства и гинекологии
№ 1, радиологическое
отделение № 3,
orcid.org/0000-0002-1641-9952

Сахаутдинова Индира Венеровна —
д.м.н., кафедра акушерства
и гинекологии № 1

Гилязова Ирина Ришатовна —
к.б.н., кафедра
медицинской генетики
и фундаментальной
медицины, лаборатория
молекулярной генетики
человека,
orcid.org/0000-0001-9499-5632

Р.К. Миняева^{1,}, Г.Ю. Батталова^{1,2}, И.В. Сахаутдинова¹, И.Р. Гилязова^{1,3}*

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Институт биохимии и генетики Уфимского федерального научного центра РАН, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Миняева Раушания Каримовна, e-mail: Dr.gubaydullina@mail.ru

Аннотация

Гинекологические злокачественные новообразования представляют собой серьезную проблему для здоровья женщин всего мира. Среди этих проблем, в частности, рак шейки матки (РШМ), который является одним из наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований репродуктивной сферы женского населения, вызванным неконтролируемым делением клеток и приводящим к поражению тканей шейки матки у женщин. С появлением новых технологий исследователи направляют свои усилия на поиск и разработку новых маркеров для ранней диагностики, а также оценки и мониторинга терапевтических методов лечения. Несмотря на многочисленные попытки исследователей раскрыть молекулярные механизмы развития РШМ, патогенез заболевания во многом остается неясным. Изучение потенциальных предикторов рака шейки матки имеет решающее значение для разработки эффективного лечения этого заболевания. В настоящее время для решения этой задачи применяются подходы системной биологии, основанные на высокопроизводительных технологиях. Показано, что по сравнению с традиционными методами технология системной биологии предоставляет большой объем информации о прогностических биомаркерах и терапевтических целях для рака шейки матки. Поиск новых молекулярных маркеров с высокой чувствительностью и специфичностью продолжается с использованием технологии системной биологии. Такой подход поможет в совершенствовании ранней диагностики и в повышении эффективности лечения больных с уменьшением количества рецидивов. В настоящем обзоре представлены доступные на сегодняшний день, а также разрабатываемые биомаркеры для диагностики и прогноза рака шейки матки, основанные на клеточных и молекулярных методах.

Ключевые слова: рак шейки матки, биомаркеры новообразований, прогноз, опухолевые антигены, предраковые состояния, дисплазия шейки матки, папилломавирус

Для цитирования: Миняева Р.К., Батталова Г.Ю., Сахаутдинова И.В., Гилязова И.Р. Геномные и протеомные маркеры и перспективы их использования при раке шейки матки. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):166–173. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-166-173>

Genomic and Proteomic Markers of Cervical Cancer: a Prospective Outlook

Raushaniya K. Minyazeva^{1,*}, Gyuzel Y. Battalova^{1,2}, Indira V. Sakhautdinova¹, Irina R. Gilyazova^{1,3}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

³ Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Raushaniya K. Minyazeva, e-mail: Dr.gubaydullina@mail.ru

Raushaniya K. Minyazeva —
Department of Obstetrics and
Gynaecology No. 1,
orcid.org/0000-0001-5542-9531

Gyuzel Y. Battalova —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Obstetrics and
Gynaecology No. 1, Radiology
Unit No. 3,
orcid.org/0000-0002-1641-9952

Indira V. Sakhautdinova —
Dr. Sci. (Med.), Department of
Obstetrics and Gynaecology
No. 1

Irina R. Gilyazova —
Cand. Sci. (Biol.), Department
of Medical Genetics and
Fundamental Medicine,
Laboratory of Human
Molecular Genetics,
orcid.org/0000-0001-9499-5632

Abstract

Gynaecological malignancy is a major challenge in women's health worldwide. Cervical cancer (CC) is a particularly common type affecting the female reproductive system through an uncontrolled cell propagation causing cervical tissue injury in women. The advent of new technologies empowers research into the discovery and development of novel markers for early diagnosis, as well as therapy evaluation and monitoring. Despite manifold attempts to unravel the molecular mechanisms of CC, its pathogenesis remains largely unclear. The study of putative CC predictors is key to the invention of effective alleviating treatments. Systems biology enabled with high-throughput methods currently provides routes to tackle this problem. Unlike a traditional approach, it generates a wealth of data on prognostic biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer, fuelling the search for novel high-sensitive and specific molecular markers. This approach will help improve the early diagnosis and treatment efficacy at a lower relapse rate. This review presents the currently on-stage and emerging biomarkers in cellular and molecular research into cervical cancer detection and prognosis.

Keywords: cervical cancer, tumour biomarkers, prognosis, tumour antigens, precancerous conditions, cervical dysplasia, papillomavirus

For citation: Minyazeva R.K., Battalova G.Y., Sakhautdinova I.V., Gilyazova I.R. Genomic and Proteomic Markers of Cervical Cancer: a Prospective Outlook. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):166–173. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-166-173>

Введение

Онкологические заболевания характеризуются аномальной неконтролируемой пролиферацией клеток из-за генетических и эпигенетических изменений, регулирующих рост, дифференцировку и гибель клеток. Рак шейки матки — основная причина смерти от гинекологического рака во многих странах. В 80–90 % случаев данное заболевание вызвано вирусом папилломы человека высокого риска (HR-HPV). Считается, что вирусная ДНК интегрируется в хромосомную ДНК клетки, активируя протоонкогены до онкогенов, и нарушает работу генов-супрессоров опухолей — это увеличивает скорость пролиферации клеток, что приводит к внутриэпителиальной неоплазии шейки матки (CIN) [1]. Различия в развитии заболеваний со схожими клиническими и патологическими характеристиками, вероятно, связаны с макромолекулярными вариациями, которые стали основным критерием клинической диагностики. Разработка биомаркеров, проводимая с использованием геномных и протеомных методов, открывает перспективы персонализированной медицины, основанные на новых возможностях в диагностике, классификации и лечении заболеваний [2].

По частоте рак шейки матки (РШМ) многие годы занимает второе место среди злокачественных новообразований (ЗНО) органов репродуктивной системы, уступая лишь раку молочной железы, и первое — среди злокачественных опухолей у женщин 15–39 лет [3]. Заболеваемость и смертность от РШМ в России достаточно высоки — 22,57 и 4,7 на 100 тыс. населения соответственно (данные WHO за 2018 г.). По сравнению с другими ЗНО женской половой сферы (ЗНО тела матки, яичника) пик заболеваемости ЗНО шейки матки в 2018 г. определялся в более молодом возрасте 40–49 лет (42,8 на 100 тыс. соответствующего населения). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) также сообщила, что рак шейки матки является четвертым наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женщин во всем мире; согласно оценкам 2018 г. ежегодно происходит 570 000 новых случаев заболевания и 311 000 случаев смерти. Согласно прогнозам, если масштабы скрининга и предоставления помощи не будут расширены в самое ближайшее время, то к 2040 г. это бремя возрастет до почти 460 000 случаев

смерти, то есть почти на 50 % по сравнению с уровнями 2018 г. [4]. Профилактика и ранняя диагностика онкологических процессов наиболее эффективно снижают показатели заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей, в том числе РШМ.

В течение многих десятилетий микроскопическое исследование образцов биопсии было основой скрининговых/диагностических методов, даже несмотря на то что данный метод является достаточно субъективным. В новых рекомендациях рассматриваются стратегии обследования, приемлемые для разных возрастных групп. Эти стратегии включают цитологические исследования, тестирование на наличие вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, последующее медицинское наблюдение за женщинами, прошедшими скрининг [5]. Между тем, несмотря на многочисленные технические инновации, разработанные для выявления рака на самых ранних стадиях его формирования, к сожалению, обнаружение многих видов рака на микроскопическом уровне часто оказывается слишком поздним для успешного вмешательства. Начальные изменения, которые могут возникнуть в некоторых клетках шейки матки, не являются злокачественными. Однако эти предраковые клетки вызывают дисплазию или плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки (SIL).

Большинство дисплазий легкой степени регрессируют спонтанно менее чем за год (рис. 1).

Однако часть инфекций ВПЧ высокого риска станет стойкой и без своевременного лечения перейдет к злокачественным поражениям и инвазивному раку шейки матки. Ряд признаков и симптомов рака шейки матки связаны в основном с более поздними стадиями инфекции (CIN 1, 2 и 3). Рак шейки матки является наиболее подходящим заболеванием для применения методов скрининга. Длительное время перехода от ранней атипии шейки матки к инвазивному раку дает возможность выявить предраковые состояния на стадии, когда доступно безопасное и эффективное лечение [6]. Хорошо известно, что не существует единого метода скрининга, который был бы высокочувствительным, очень специфичным, доступным и практичным. Исторически сложилось так, что некоторые скрининговые инструменты (мазки Папаниколау и кольпоскопия) успешно



Рисунок 1. Стадии развития рака шейки матки
Figure 1. Sequence of cervical cancer

снижали смертность за счет выявления патологии на ранних стадиях. Несмотря на эти успехи, существует проблема гипердиагностики, неадекватной специфичности отдельных маркеров (раковый антиген-125, эмбриональный антиген карциномы), несоответствия и отсутствия аналитических инструментов для открытия новых методов исследования. Следовательно, существует очевидный интерес к идентификации маркеров, которые могли бы дополнить стандартную цитогистопатологическую оценку для определения присутствия раковых клеток в тканях.

Биомаркеры

По данным рабочей группы Национального института здравоохранения США (НИИ) и консорциума биомаркеров, «биомаркер — это характеристика, которая может быть объективно оценена как индикатор нормальных патогенных процессов или фармакологической реакции на терапевтическое вмешательство» [7]. Основная цель поиска биомаркеров состоит не только в том, чтобы усовершенствовать терапию РШМ, но и должна быть направлена на улучшение методов индивидуальной оценки риска развития рака, а также выявление заболевания на самых ранних стадиях, при которых лечение будет наиболее эффективным [8]. Биомаркеры обычно обнаруживаются в крови, тканях или других жидкостях организма, что указывает на нормальные или патологические процессы или состояния. Биомаркер может быть измерен с помощью генетических, протеомных, клеточных или молекулярных технологий, обнаруженных в более высоких, чем обычно, количествах в жидкостях организма (кровь, моча) больных раком [9]. Идеальный тест на биомаркеры должен иметь 100 % чувствительность и специфичность, но ни один из доступных в настоящее время биомаркеров не обеспечивает этого [10].

Клиническая значимость онкомаркеров была продемонстрирована в нескольких исследованиях (табл. 1).

Молекулярные биомаркеры

Основным патологическим событием, участвующим в канцерогенезе шейки матки, является интеграция в хромосомную ДНК хозяина вирусной ДНК HR-HPV, которая инициирует образование пренеопластических клеток путем появления клонов клеток с нарушением экспрессии вирусных онкогенов в базальных и парабазальных слоях клеток и, наконец, приводит к инвазивной карциноме шейки матки. Следовательно, анализы на основе ДНК могут быть разработаны и применены для демонстрации наличия ДНК, ответственной за рак шейки матки [11].

ДНК ВПЧ — единственный молекулярный маркер, разработанный для диагностики рака шейки матки. Молекулярные аномалии, такие как хромосомные аномалии, мутации ДНК, контрольные точки клеточного цикла, экспрессия онкогенов и генов-супрессоров опухолей, апоптотические маркеры, эпигенетическая регуляция (гиперметилирование), должны оцениваться как маркеры на основе их клинической применимости [12].

ДНК ВПЧ

Рак шейки матки — редкое осложнение распространенной инфекции шейки матки с типом HR-HPV (ВПЧ высокого риска). Для развития, поддержания и прогрессирования CIN3 (интраэпителиальная дисплазия шейки) необходима стойкая инфекция HR-HPV [13]. Обнаружение только теста ДНК ВПЧ используется в качестве основного метода скрининга, чтобы показать, что он более чувствителен, чем цитология, среди многочисленных клинических исследований. Поскольку тестирование на ВПЧ более чувствительно, чем цитология шейки матки при обнаружении CIN 2 и CIN 3, женщины с одновременными отрицательными результатами тестов (мазок Папаниколау и ВПЧ) могут быть уверены, что у них нет риска неидентифицированного CIN 2, CIN 3 или рака шейки матки [14, 15]. Недавно M. Campitelli et al. (2012) сообщили, что мутация ВПЧ (ставка) представляет собой высокоспецифичный молекулярный маркер циркулирующей ДНК (цтДНК) у пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком шейки матки. При использовании этого подхода цтДНК была обнаружена у большинства пациентов с раком шейки матки на I стадии, и было доказано, что концентрация цтДНК выявляет опухолевую нагрузку [16].

Биомаркеры на основе белков

Биомаркеры на основе белков важны в быстрорастущей области применения протеомных методов

Маркер рака	Предлагаемое использование	LOE*	Ссылки
SSC-Ag	Выявление групп высокого риска с метастазами лимфатических узлов в клетках плоского эпителия шейки матки	III–IV	[28]
	Прогнозирование до лечения плоскоклеточного рака шейки матки	III–IV	[30]
CA-125	Прогнозирование ответа на лечение при плоскоклеточном раке шейки матки	III–IV	[30]
	Прогноз до лечения, в частности при аденокарциноме шейки матки	III–IV	[28]
	Предоперационное прогнозирование наличия метастазов в лимфатические узлы, в частности при аденокарциноме шейки матки	III–IV	[28]
CEA	Мониторинг заболевания, в частности аденокарциномы шейки матки	III–IV	[34]
	Предикция долечивного прогноза	III–IV	[30]
	Предоперационное прогнозирование наличия метастазов в лимфатических узлах, в частности при аденокарциноме шейки матки	III–IV	[30]
	Прогнозирование клинического ответа на неоадьювантную химиотерапию до лечения	IV	[34]
Цитокератины (TPA, TPS, Cyfra 21-1)	Предикция прогноза до лечения	III–IV	[30]
	Мониторинг заболевания после первичного лечения	III–IV	[13]

Примечание. По данным практического руководства и рекомендаций Национальной академии клинической биохимии (NACB) по использованию онкомаркеров в клинике. * — LOE: уровень доказательности. Note. As per National Academy of Clinical Biochemistry (NACB): practical guidelines and recommendations on clinical use of tumour markers. * — LOE: level of evidence.

Таблица 1. Потенциальные сывороточные маркеры рака шейки матки
Table 1. Candidate serum markers of cervical cancer

в диагностической и прогностической медицине. Белковые биомаркеры могут облегчить раннее выявление начала заболевания на излечимой стадии и помочь отличить подгруппы пациентов, которые хорошо реагируют на определенные виды лечения, от тех, кто не отвечает на лечение [17]. Единственные одобренные FDA биомаркеры, доступные в настоящее время для клинического использования, — это биомаркеры на основе белка, имеющие эффективное диагностическое и прогностическое значение.

Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC-Ag)

Антиген плоскоклеточной карциномы сыворотки (SCC Ag) представляет собой субфракцию ассоциированных с опухолью антигенов, связанных с плоскоклеточной карциномой, и широко используется в качестве маркера плоскоклеточного рака головы и шеи, легких и пищевода и других онкологических заболеваний. Наиболее распространенным гистологическим типом рака шейки матки является плоскоклеточная карцинома, на которую приходится более 70 % случаев рака шейки матки во всем мире [18]. Плоскоклеточный рак шейки матки составляет 85–90 % всех карцином шейки матки [18]. Повышенный уровень SCC антигена перед лечением связан с более поздней стадией, большим размером первичной опухоли [19], вовлечением регионарных лимфатических узлов [20], лимфоваскулярной [21] и глубокой стромальной инфильтрацией у больных раком шейки матки [22]. Долеченные уровни SCC Ag или риск стратификации могут выступать предикторами исхода лечения и коррелировать с показателем выживаемости у пациентов с раком шейки матки, что может помочь врачам в выборе тактики лечения [23]. Высокий уровень SCC Ag перед лечением предрасполагает к более высоким рискам развития местно-регионарного рецидива, отдаленных метастазов [24] и параортального рецидива [25]. Для пациентов с высокими уровнями SCC Ag могут быть рассмотрены адъювантные методы лечения, такие как неoadъювантная химиотерапия, консолидирующая химиотерапия [26], брахитерапия с высокими дозами и дистанционная лучевая терапия [27].

Фрагменты цитокератина в сыворотке крови (CYFRA)

Цитокератины являются основными составляющими цитоскелета эпителиальных клеток и относятся к группе белков промежуточных фрагментов. CYFRA — это мера концентрации в сыворотке фрагментов цитокератина 19, кислой субъединицы цитокератина, которая экспрессируется в нормальном эпителии и в карциномах шейки матки. Повышенный уровень фрагментов цитокератина обнаружен у 42–52 % пациентов с плоскоклеточным раком шейки матки [28]. Как и в случае SCC, уровни фрагментов цитокератина также могут использоваться для оценки стадии заболевания, размера опухоли, глубины инвазии стромы, поражения лимфососудистого пространства (компонента) и метастазов в лимфатические узлы при раке шейки матки [29].

Тканевый полипептидный антиген (TPA) и тканевый полипептид-специфический антиген (TPS) — это тип цитокератинов, используемых для предопределения прогноза во время лечения, а также для мониторинга заболевания после первичного лечения, но он требует дальнейшей оценки [30].

Эмбриональный антиген карциномы (CEA)

Эмбриональный антиген карциномы (CEA) представляет собой гликопротеин [31]. Раковый эмбриональный антиген (РЭА) был тщательно изучен в связи с его потенциальной ролью в качестве маркера раннего рака и прогностического индикатора. Интересно, что сначала он был использован в качестве маркера рака толстой кишки, а последующие исследования показали, что повышенные уровни CEA встречаются при многих других формах рака [32]. В дальнейшем было выявлено повышение уровня CEA в сыворотке крови у пациенток со злокачественными гинекологическими заболеваниями [33]. Оценка уровней CEA не может быть процедурой скрининга, так как уровни CEA были повышены и при доброкачественных образованиях. Наиболее значительным применением CEA при гинекологическом раке будет лечение пациенток с раком яичников / шейки матки. При этом прогрессирующее увеличение процента значений CEA на поздних стадиях в отличие от стадий I–II (26–88 %) у пациенток с инвазивным плоскоклеточным раком шейки матки указывает на прогностическую ценность CEA как маркера рака шейки матки [34]. Также уровни CEA могут расцениваться как прогностический индикатор при аденокарциноме рака шейки матки для планирования лечения заболевания [35].

Другой новый маркер (мишень для разработки новых лекарств) — иммуносупрессивный кислый белок (IAP), уровень которого повышен в 43–51 % карцином шейки матки. Также обнаружили повышенные уровни IAP в сыворотке в 53 % случаев плоскоклеточного рака и в 40 % случаев аденокарциномы до лечения. Уровни IAP были связаны со стадией заболевания и метастазами в лимфатические узлы, поэтому он также может использоваться для предикции, прогноза и оценки эффективности лечения [36]. Циклооксигеназа-2 — ключевой фермент, участвующий в превращении арахидоновой кислоты в простагландины, в модуляции нескольких клеточных процессов, регуляции клеточного цикла, апоптозе, отложении внеклеточного матрикса и ангиогенезе [37]. Гиперэкспрессия циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) считается показателем метастатической инвазивности при различных злокачественных новообразованиях, включая карциному шейки матки [38]. Однако ЦОГ-2 является сильным предиктором плохого ответа на лучевую терапию или химиолучевую терапию независимо от гистологического типа [39].

Растворимый CD44 (sCD44)

CD44 является одним из интегральных мембранных белков, участвующих в онкогенезе. Они действуют как молекулы клеточной адгезии и как механизм самонаведения лимфоцитов (как клетка-клетка, так

и клетка-матрица), а также участвуют в росте, распространении и инвазии опухоли [40]. Стандартный белок CD44, а также варианты белки CD44v1-9 могут быть обнаружены как в ткани, так и в сыворотке больных раком шейки матки, поскольку они выделяются с клеточной поверхности. В случаях цервикальной внутриэпителиальной неоплазии (CIN) и микроинвазивной карциномы (MIC) наблюдается значительное увеличение уровней CD44, также окрашивание sCD44 показывает снижение прогрессии по мере увеличения поражений от CIN1 в CIN 3, а затем в MIC [41]. В 2014 году S. Dasari et al. сообщили, что растворимый белковый маркер CD44 можно использовать для дифференцировки случаев предраковых состояний и случаев злокачественной карциномы при раке шейки матки [42].

Другие белковые маркеры

Другое семейство белков с потенциальной эффективностью в качестве молекулярных маркеров или прогностических индикаторов — это семейство матриксных металлопротеиназ (MMP's) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP's). MMP относятся к семейству эндогенных протеаз, которые разрушают внеклеточный матрикс (включая коллаген, эластин и желатин) и считаются критическими для развития и инвазии опухолей. И MMP-2, и MMP-9 являются важными матриксными металлопротеиназами, о которых известно, что они участвуют в разрушении базальной мембраны, что является предпосылкой инвазии рака [43]. Также подтверждено, что экспрессия MMP-9 является у пациенток с раком шейки матки независимым прогностическим фактором, который может быть потенциальной диагностической и даже терапевтической мишенью для рака шейки матки [44].

Кроме того, гликопротеин-39 хряща человека оказался потенциальным биомаркером для выявления и лечения рака шейки матки [45]. Повышенные уровни сывороточного гликопротеина-39 хряща были обнаружены у 75 % пациентов с плоскоклеточным раком и у 78 % пациентов с аденокарциномой. При плоскоклеточном раке был значительно повышен уровень циркулирующих растворимых Fas (sFas) в сыворотке крови по сравнению с таковым у здоровых женщин [46].

Заключение

Исходя из вышесказанного, опухолевые маркеры являются важными инструментами, которые могут помочь клиницистам в ранней диагностике, прогнозировании ответа на терапию и мониторинге заболевания. Обнаружение и оценка клинической значимости новых биомаркеров, по прогнозам, сыграют значительную роль в изменении формы исследований рака, тем самым существенно повлияв на обнаружение и лечение многих видов рака, включая рак шейки матки. Геномные и протеомные технологии весьма перспективны для выявления новых биомаркеров, которые могут значительно повысить эффективность лечения рака. Исчерпывающее понимание каждого биомаркера будет важным для эффективной диагностики

заболевания и определения направления при выборе подходящих терапевтических альтернатив.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Hu Z., Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer new concepts and clinical implications. *Cancer Medicine* 2018;7(10):5217–36. DOI: 10.1002/cam4.1501
- Christensen J.T., Grønhoj C., Zamani M., Brask J., Kjaer E., Lajer H., et al. Association between oropharyngeal cancers with known HPV and p16 status and cervical intraepithelial neoplasia: a Danish population-based study. *Acta Oncologica*. 2018;58(3):267–72. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1546059
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
- Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. WHO; 2020. 52 p.
- Дмитриади Т.А., Кит О.И., Бурцев Д.В. Скрининг рака шейки матки. Мировой опыт. Ситуация в России. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: естественные науки. 2017;4-2(196-2):26–32. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-26-32
- Valenti G., Vitale S.G., Tropea A., Biondi A., Laganà A.S. Tumor markers of uterine cervical cancer: a new scenario to guide surgical practice? *Updates Surg*. 2017;69:441–9. DOI: 10.1007/s13304-017-0491-3
- Lees B., Erickson B.K., Huh W.K. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. *Obstet Gynecol*. 2016;214(4):438–43. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.10.147
- Shah U.J., Nasiruddin M., Dar S.A., Khan K.A., Akhter M.R., Singh N., et al. Emerging biomarkers and clinical significance of HPV genotyping in prevention and management of cervical cancer. *Microb Pathog*. 2020;143:104131. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104131
- Novikova T. Optical techniques for cervical neoplasia detection. *Beilstein J Nanotechnol*. 2017;8:1844–62. DOI: 10.3762/bjnano.8.186
- Malati T. Tumour markers: An overview. *Indian J Clin Biochem*. 2007;22(2):17–31. DOI: 10.1007/BF02913308
- Bahrami A., Hasanzadeh M., Shahidsales S., Farazestanian M., Hassanian S.M., Moetamani Ahmadi M., et al. Genetic susceptibility in cervical cancer: from bench to bedside. *J Cell Physiol*. 2018;233(3):1929–39. DOI: 10.1002/jcp.26019
- Van Ostade X., Dom M., Tjalma W., Van Raemdonck G. Candidate biomarkers in the cervical vaginal fluid for the (self-)diagnosis of cervical precancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(2):295–311. DOI: 10.1007/s00404-017-4587-2
- Hu Z., Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Med*. 2018;7(10):5217–36. DOI: 10.1002/cam4.1501
- Walker J.L., Wang S.S., Schiffman M., Solomon D. Predicting absolute risk of CIN3 during post-colposcopic follow-up: results from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(2):341–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.02.047
- Castle P.E., Solomon D., Schiffman M., Wheeler C.M. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(14):1066–71. DOI: 10.1093/jnci/dji186
- Campitelli M., Jeannot E., Peter M., Lappartient E., Saada S., de la Rochefordière A., et al. Human papillomavirus mutational insertion: specific marker of circulating tumor DNA in cervical cancer patients. *PLoS One*. 2012;7(8):e43393. DOI: 10.1371/journal.pone.0043393
- Kontostathi G., Zoidakis J., Anagnou N.P., Pappa K.I., Vlahou A., Makridakis M. Proteomics approaches in cervical cancer: focus on the discovery of biomarkers for diagnosis and drug treatment monitoring. *Expert Rev Proteomics*. 2016;13(8):731–45. DOI: 10.1080/14789450.2016.1210514
- Matsuo K., Machida H., Mandelbaum R.S., Konishi I., Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol*. 2019;152:87–93. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.026
- Choi K.H., Lee S.W., Yu M., Jeong S., Lee J.W., Lee J.H. Significance of elevated SCC-Ag level on tumor recurrence and patient survival

- in patients with squamous-cell carcinoma of uterine cervix following definitive chemoradiotherapy: a multi-institutional analysis. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(1):e1. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e1
- 20 Xu F, Li Y, Fan L, Ma J, Yu L, Yi H., et al. Preoperative SCC-Ag and thrombocytosis as predictive markers for pelvic lymphatic metastasis of squamous cervical cancer in early FIGO stage. *J Cancer.* 2018;9:1660–66. DOI: 10.7150/jca.24049
 - 21 Yang H., Hu H., Gou Y., Hu Y., Li H., Zhao H., et al. Combined detection of Twist1, Snail1 and squamous cell carcinoma antigen for the prognostic evaluation of invasion and metastasis in cervical squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2018;23:321–8. DOI: 10.1007/s10147-017-1210-2
 - 22 Xu D., Wang D., Wang S., Tian Y., Long Z., Ren X. Correlation between squamous cell carcinoma antigen level and the Clinicopathological features of early-stage cervical squamous cell carcinoma and the predictive value of squamous cell carcinoma antigen combined with computed tomography scan for lymph node metastasis. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27:1935–42. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001112
 - 23 Markovina S., Wang S., Henke L.E., Luke C.J., Pak S.C., DeWees T., et al. Serum squamous cell carcinoma antigen as an early indicator of response during therapy of cervical cancer. *Br J Cancer.* 2018;118:72–8. DOI: 10.1038/bjc.2017.390
 - 24 Kubik S., Moszynska-Zielinska M., Fijuth J., Tomalczyk A., Jesionek-Kupnicka D., Ura L., et al. Assessment of the relationship between serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) concentration in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix and the risk of relapse. *Prz Menopauzalny.* 2019;18(1):23–6. DOI: 10.5114/pm.2019.84153
 - 25 Huang E.Y., Huang Y.J., Chanchien C.C., Lin H., Wang C.J., Sun L.M., et al. Pretreatment carcinoembryonic antigen level is a risk factor for Para-aortic lymph node recurrence in addition to squamous cell carcinoma antigen following definitive concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Radiat Oncol.* 2012;7:13. DOI: 10.1186/1748-717X-7-13
 - 26 Mabuchi S., Isohashi F., Yokoi T., Takemura M., Yoshino K., Shiki Y., et al. A phase II study of postoperative concurrent carboplatin and paclitaxel combined with intensity-modulated pelvic radiotherapy followed by consolidation chemotherapy in surgically treated cervical cancer patients with positive pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2016;141:240–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.02.011
 - 27 Wang W., Liu X., Meng Q., Zhang F., Hu K. Prophylactic extended-field irradiation for patients with cervical Cancer treated with concurrent Chemoradiotherapy: a propensity-score matching analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28:1584–91. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001344
 - 28 Takeda M., Sakuragi N., Okamoto K., Todo Y., Minobe S.I., Nomura E., et al. Preoperative serum SCC, CA125 and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(5):451–7. DOI: 10.1034/j.1600-0412.2002.810513.x
 - 29 Fu J., Wang W., Wang Y., Liu C., Wang P. The role of squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in outcome prediction after concurrent chemoradiotherapy and treatment decisions for patients with cervical cancer. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):146. DOI: 10.1186/s13014-019-1355-4
 - 30 Farzaneh F., Shahghasempour S., Noshine B., Arab M., Yaseri M., Rafizadeh M., et al. Application of tumor markers SCC-Ag, CEA, and TPA in patients with cervical precancerous lesions. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(9):3911–4. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.9.3911
 - 31 Kotowicz B., Fuksiewicz M., Jonska-Gmyrek J., Bidzinski M., Kowalska M. The assessment of the prognostic value of tumor markers and cytokines as SCCAg, CYFRA 21.1, IL-6, VEGF and sTNF receptors in patients with squamous cell cervical cancer, particularly with early stage of the disease. *Tumour Biol.* 2016;37(1):1271–8. DOI: 10.1007/s13277-015-3914-0
 - 32 Konishi T., Shimada Y., Hsu M., Tufts L., Jimenez-Rodriguez R., Cercck A., et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):309–15. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4420
 - 33 Lin Y.H., Wu C.H., Fu H.C., Chen Y.J., Chen Y.Y., Ou Y.C., et al. Prognostic significance of elevated pretreatment serum levels of CEA and CA-125 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Biomark.* 2020;28(3):285–92. DOI: 10.3233/CBM-201455
 - 34 Molina R., Filella X., Lejarcegui J.A., Pahisa J., Torné A., Roviroso A., et al. Prospective evaluation of squamous cell carcinoma and carcinoembryonic antigen as prognostic factors in patients with cervical cancer. *Tumour Biol.* 2003;24(3):156–64. DOI: 10.1159/000073846
 - 35 Huang G., Chen R., Lu N., Chen Q., Lv W., Li B. Combined Evaluation of Preoperative Serum CEA and CA125 as an independent prognostic biomarker in patients with early-stage cervical adenocarcinoma. *Oncotargets Ther.* 2020;13:5155–64. DOI: 10.2147/OTT.S250614
 - 36 Campbell J.D., Yau C., Bowlby R., Liu Y., Brennan K., Fan H., et al. Genomic, pathway network, and immunologic features distinguishing squamous carcinomas. *Cell Rep.* 2018;23(1):194–212.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.063
 - 37 Gadducci A., Guerrieri M.E., Greco C. Tissue biomarkers as prognostic variables of cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;86(2):104–29. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.09.003
 - 38 Xie R., Yang Y., Zhang H., Liu H., Guo J., Qin H., et al. c-Myb and its Effector COX-2 as an indicator associated with prognosis and therapeutic outcome in colorectal cancer. *J Cancer.* 2019;10(7):1601–10. DOI: 10.7150/jca.27261
 - 39 Karageorgopoulou S., Kostakis I.D., Gazouli M., Markaki S., Papadimitriou M., Bournakis E., et al. Prognostic and predictive factors in patients with metastatic or recurrent cervical cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Clinical Trial BMC Cancer.* 2017;17(1):451. DOI: 10.1186/s12885-017-3435-x
 - 40 Li W., Ma H., Zhang J., Zhu L., Wang C., Yang Y. Unraveling the roles of CD44/CD24 and ALDH1 as cancer stem cell markers in tumorigenesis and metastasis. *Sci Rep.* 2017;7(1):13856. DOI: 10.1038/s41598-017-14364-2
 - 41 Fu Z., Zhang P., Luo H., Huang H., Wang F. CXCL12 modulates the radiosensitivity of cervical cancer by regulating CD44. *Mol Med Rep.* 2018;18(6):5101–8. DOI: 10.3892/mmr.2018.9554
 - 42 Dasari S., Rajendra W., Valluru L. Evaluation of soluble CD44 protein marker to distinguish the premalignant and malignant carcinoma cases in cervical cancer patients. *Med Oncol.* 2014;31(9):139. DOI: 10.1007/s12032-014-0139-9
 - 43 Sidorkiewicz I., Piskór B., Dąbrowska E., Guzińska-Ustymowicz K., Pryczynicz A., Zbucka-Krętowska M., et al. Plasma levels and tissue expression of selected cytokines, metalloproteinases and tissue inhibitors in patients with cervical cancer. *Anticancer Res.* 2019;39(11):6403–12. DOI: 10.21873/anticancer.13854
 - 44 Li Y., Wu T., Zhang B., Yao Y., Yin G. Matrix metalloproteinase-9 is a prognostic marker for patients with cervical cancer. *Med Oncol.* 2012;29(5):3394–9. DOI: 10.1007/s12032-012-0283-z
 - 45 Roslind A., Palle C., Johansen J.S., Christensen I.J., Nielsen H.J., Mosgaard B.J. Prognostic utility of serum YKL-40 in patients with cervical cancer. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020;80(8):687–93. DOI: 10.1080/00365513.2020.1846209
 - 46 Anggraeni T.D., Rustamadji P., Aziz M.F. Fas Ligand (FasL) in Association with Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in early stage cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(3):831–5. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.3.831

References

- 1 Hu Z., Ma D. The prevention and therapy of HPV-related cervical cancer new concepts and clinical implications. *Cancer Medicine* 2018;7(10):5217–36. DOI: 10.1002/cam4.1501
- 2 Christensen J.T., Grønhoj C., Zamani M., Brask J., Kjær E., Lajer H., et al. Association between oropharyngeal cancers with known HPV and p16 status and cervical intraepithelial neoplasia: a Danish population-based study. *Acta Oncologica.* 2018;58(3):267–72. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1546059
- 3 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (editors). State of cancer care for population in Russia in 2019. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.).
- 4 Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. WHO; 2020. 52 p.
- 5 Dmitriadi T.A., Kit O.I., Burtsev D.V. Screening of cervical cancer. World experience. Situation in Russia. Bulletin of higher education institutes. North Caucasus region. Natural sciences. 2017;4-2(196-2):26–32 (In Russ). DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-26-32
- 6 Valenti G., Vitale S.G., Tropea A., Biondi A., Laganà A.S. Tumor markers of uterine cervical cancer: a new scenario to guide surgical practice? *Updates Surg.* 2017;69:441–9. DOI: 10.1007/s13304-017-0491-3
- 7 Lees B., Erickson B.K., Huh W.K. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. *Obstet Gynecol.* 2016;214(4):438–43. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.10.147
- 8 Shah U.J., Nasiruddin M., Dar S.A., Khan K.A., Akhter M.R., Singh N., et al. Emerging biomarkers and clinical significance of HPV genotyping in prevention and management of cervical cancer. *Microb Pathog.* 2020;143:104131. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104131
- 9 Novikova T. Optical techniques for cervical neoplasia detection. *Beilstein J Nanotechnol.* 2017;8:1844–62. DOI: 10.3762/bjnano.8.186
- 10 Malati T. Tumor markers: An overview. *Indian J Clin Biochem.* 2007;22(2):17–31. DOI: 10.1007/BF02913308

- 11 Bahrami A., Hasanzadeh M., Shahidsales S., Farazestanian M., Hassanian S.M., Moetamani Ahmadi M., et al. Genetic susceptibility in cervical cancer: from bench to bedside. *J Cell Physiol.* 2018;233(3):1929–39. DOI: 10.1002/jcp.26019
- 12 Van Ostade X., Dom M., Tjalma W., Van Raemdonck G. Candidate biomarkers in the cervical vaginal fluid for the (self-)diagnosis of cervical precancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(2):295–311. DOI: 10.1007/s00404-017-4587-2
- 13 Hu Z., Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Med.* 2018;7(10):5217–36. DOI: 10.1002/cam4.1501
- 14 Walker J.L., Wang S.S., Schiffman M., Solomon D. Predicting absolute risk of CIN3 during post-colposcopic follow-up: results from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(2):341–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.02.047
- 15 Castle P.E., Solomon D., Schiffman M., Wheeler C.M. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1066–71. DOI: 10.1093/jnci/dji186
- 16 Campitelli M., Jeannot E., Peter M., Lappartient E., Saada S., de la Rochefordière A., et al. Human papillomavirus mutational insertion: specific marker of circulating tumor DNA in cervical cancer patients. *PLoS One.* 2012;7(8):e43393. DOI: 10.1371/journal.pone.0043393
- 17 Kontostathi G., Zoidakis J., Anagnou N.P., Pappa K.I., Vlahou A., Makridakis M. Proteomics approaches in cervical cancer: focus on the discovery of biomarkers for diagnosis and drug treatment monitoring. *Expert Rev Proteomics.* 2016;13(8):731–45. DOI: 10.1080/14789450.2016.1210514
- 18 Matsuo K., Machida H., Mandelbaum R.S., Konishi I., Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol.* 2019;152:87–93. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.10.026
- 19 Choi K.H., Lee S.W., Yu M., Jeong S., Lee J.W., Lee J.H. Significance of elevated SCC-Ag level on tumor recurrence and patient survival in patients with squamous-cell carcinoma of uterine cervix following definitive chemoradiotherapy: a multi-institutional analysis. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(1):e1. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e1
- 20 Xu F., Li Y., Fan L., Ma J., Yu L., Yi H., et al. Preoperative SCC-Ag and thrombocytosis as predictive markers for pelvic lymphatic metastasis of squamous cervical cancer in early FIGO stage. *J Cancer.* 2018;9:1660–66. DOI: 10.7150/jca.24049
- 21 Yang H., Hu H., Gou Y., Hu Y., Li H., Zhao H., et al. Combined detection of Twist1, Snail1 and squamous cell carcinoma antigen for the prognostic evaluation of invasion and metastasis in cervical squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 2018;23:321–8. DOI: 10.1007/s10147-017-1210-2
- 22 Xu D., Wang D., Wang S., Tian Y., Long Z., Ren X. Correlation between squamous cell carcinoma antigen level and the Clinicopathological features of early-stage cervical squamous cell carcinoma and the predictive value of squamous cell carcinoma antigen combined with computed tomography scan for lymph node metastasis. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27:1935–42. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001112
- 23 Markovina S., Wang S., Henke L.E., Luke C.J., Pak S.C., DeWees T., et al. Serum squamous cell carcinoma antigen as an early indicator of response during therapy of cervical cancer. *Br J Cancer.* 2018;118:72–8. DOI: 10.1038/bjc.2017.390
- 24 Kubik S., Moszynska-Zielinska M., Fijuth J., Tomalczyk A., Jesionek-Kupnicka D., Ura L., et al. Assessment of the relationship between serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) concentration in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix and the risk of relapse. *Prz Menopauzalny.* 2019;18(1):23–6. DOI: 10.5114/pm.2019.84153
- 25 Huang E.Y., Huang Y.J., Chanchien C.C., Lin H., Wang C.J., Sun L.M., et al. Pretreatment carcinoembryonic antigen level is a risk factor for Para-aortic lymph node recurrence in addition to squamous cell carcinoma antigen following definitive concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Radiat Oncol.* 2012;7:13. DOI: 10.1186/1748-717X-7-13
- 26 Mabuchi S., Isohashi F., Yokoi T., Takemura M., Yoshino K., Shiki Y., et al. A phase II study of postoperative concurrent carboplatin and paclitaxel combined with intensity-modulated pelvic radiotherapy followed by consolidation chemotherapy in surgically treated cervical cancer patients with positive pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2016;141:240–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.02.011
- 27 Wang W., Liu X., Meng Q., Zhang F., Hu K. Prophylactic extended-field irradiation for patients with cervical Cancer treated with concurrent Chemoradiotherapy: a propensity-score matching analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28:1584–91. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001344
- 28 Takeda M., Sakuragi N., Okamoto K., Todo Y., Minobe S.I., Nomura E., et al. Preoperative serum SCC, CA125 and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(5):451–7. DOI: 10.1034/j.1600-0412.2002.810513.x
- 29 Fu J., Wang W., Wang Y., Liu C., Wang P. The role of squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in outcome prediction after concurrent chemoradiotherapy and treatment decisions for patients with cervical cancer. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):146. DOI: 10.1186/s13014-019-1355-4
- 30 Farzaneh F., Shahghasempour S., Noshine B., Arab M., Yaseri M., Rafizadeh M., et al. Application of tumor markers SCC-Ag, CEA, and TPA in patients with cervical precancerous lesions. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(9):3911–4. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.9.3911
- 31 Kotowicz B., Fuksiewicz M., Jonska-Gmyrek J., Bidzinski M., Kowalska M. The assessment of the prognostic value of tumor markers and cytokines as SCCAg, CYFRA 21.1, IL-6, VEGF and sTNF receptors in patients with squamous cell cervical cancer, particularly with early stage of the disease. *Tumour Biol.* 2016;37(1):1271–8. DOI: 10.1007/s13277-015-3914-0
- 32 Konishi T., Shimada Y., Hsu M., Tufts L., Jimenez-Rodriguez R., Cercek A., et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):309–15. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4420
- 33 Lin Y.H., Wu C.H., Fu H.C., Chen Y.J., Chen Y.Y., Ou Y.C., et al. Prognostic significance of elevated pretreatment serum levels of CEA and CA-125 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Biomark.* 2020;28(3):285–92. DOI: 10.3233/CBM-201455
- 34 Molina R., Filella X., Lejarcegui J.A., Pahisa J., Torné A., Rovirosa A., et al. Prospective evaluation of squamous cell carcinoma and carcinoembryonic antigen as prognostic factors in patients with cervical cancer. *Tumour Biol.* 2003;24(3):156–64. DOI: 10.1159/000073846
- 35 Huang G., Chen R., Lu N., Chen Q., Lv W., Li B. Combined Evaluation of Preoperative Serum CEA and CA125 as an independent prognostic biomarker in patients with early-stage cervical adenocarcinoma. *Onco Targets Ther.* 2020;13:5155–64. DOI: 10.2147/OTT.S250614
- 36 Campbell J.D., Yau C., Bowlby R., Liu Y., Brennan K., Fan H., et al. Genomic, pathway network, and immunologic features distinguishing squamous carcinomas. *Cell Rep.* 2018;23(1):194–212.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.063
- 37 Gadducci A., Guerrieri M.E., Greco C. Tissue biomarkers as prognostic variables of cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;86(2):104–29. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.09.003
- 38 Xie R., Yang Y., Zhang H., Liu H., Guo J., Qin H., et al. c-Myb and its Effector COX-2 as an indicator associated with prognosis and therapeutic outcome in colorectal cancer. *J Cancer.* 2019;10(7):1601–10. DOI: 10.7150/jca.27261
- 39 Karageorgopoulou S., Kostakis I.D., Gazouli M., Markaki S., Papadimitriou M., Bournakis E., et al. Prognostic and predictive factors in patients with metastatic or recurrent cervical cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Clinical Trial BMC Cancer.* 2017;17(1):451. DOI: 10.1186/s12885-017-3435-x
- 40 Li W., Ma H., Zhang J., Zhu L., Wang C., Yang Y. Unraveling the roles of CD44/CD24 and ALDH1 as cancer stem cell markers in tumorigenesis and metastasis. *Sci Rep.* 2017;7(1):13856. DOI: 10.1038/s41598-017-14364-2
- 41 Fu Z., Zhang P., Luo H., Huang H., Wang F. CXCL12 modulates the radiosensitivity of cervical cancer by regulating CD44. *Mol Med Rep.* 2018;18(6):5101–8. DOI: 10.3892/mmr.2018.9554
- 42 Dasari S., Rajendra W., Valluru L. Evaluation of soluble CD44 protein marker to distinguish the premalignant and malignant carcinoma cases in cervical cancer patients. *Med Oncol.* 2014;31(9):139. DOI: 10.1007/s12032-014-0139-9
- 43 Sidorkiewicz I., Piskór B., Dąbrowska E., Guzińska-Ustymowicz K., Pryczynicz A., Zbucka-Krętkowska M., et al. Plasma levels and tissue expression of selected cytokines, metalloproteinases and tissue inhibitors in patients with cervical cancer. *Anticancer Res.* 2019;39(11):6403–12. DOI: 10.21873/anticancer.13854
- 44 Li Y., Wu T., Zhang B., Yao Y., Yin G. Matrix metalloproteinase-9 is a prognostic marker for patients with cervical cancer. *Med Oncol.* 2012;29(5):3394–9. DOI: 10.1007/s12032-012-0283-z
- 45 Roslind A., Palle C., Johansen J.S., Christensen I.J., Nielsen H.J., Mosgaard B.J. Prognostic utility of serum YKL-40 in patients with cervical cancer. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020;80(8):687–93. DOI: 10.1080/00365513.2020.1846209
- 46 Anggraeni T.D., Rustamadi P., Aziz M.F. Fas Ligand (FasL) in Association with Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in early stage cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(3):831–5. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.3.831



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-174-182>

Нейроэндокринные опухоли. Обзор литературы

Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., отделение амбулаторной химиотерапии, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Мусин Шамиль Исмагилович — к.м.н., хирургическое отделение № 6, orcid.org/0000-0003-1185-977X

Меньшикова Ирина Асхатовна — к.м.н., кафедра биологической химии, orcid.org/0000-0002-8665-8895

Насретдинов Айнура Фанутович — отделение амбулаторной химиотерапии, orcid.org/0000-0001-8340-7962

Султанбаева Надежда Ивановна — онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0001-5926-0446

Шайхутдинов Ильнур Рафисович — клиническая стоматологическая поликлиника, orcid.org/0000-0002-2218-8337

К.В. Меньшиков^{1,2,*}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, И.А. Меньшикова², А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹, И.Р. Шайхутдинов²

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Меньшиков Константин Викторович, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Аннотация

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований с разнообразной морфологией и номенклатурой. Исторически высокодифференцированные НЭО назывались карциноидными опухолями — термин, который привел ко многим ошибкам и путанице в классификациях. Учитывая распределение НЭ клеток по всему телу, были описаны случаи НЭО в центральной нервной системе, дыхательных путях, гортани, желудочно-кишечном тракте, щитовидной железе, коже, молочной железе и мочеполовой системе. Данные об эпидемиологии НЭО различны. По мнению некоторых авторов, НЭО составляют около 0,5 % всех вновь диагностированных злокачественных новообразований. Достаточно актуальным является так называемый карциноидный синдром, сопровождающий НЭО. Наличие карциноидного синдрома, возникающего в результате гиперсекреции аминов и пептидов, часто облегчает диагностику НЭО. Основным методом лечения является хирургический с лечебной целью, если это осуществимо технически. Необходимость адъювантной терапии сомнительна. В случае если операция невозможна из-за распространенности заболевания, так как большинство НЭО диагностируются на продвинутой стадии, лекарственная терапия проводится для уменьшения симптомов и контроля за заболеванием.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, карциноид, карциноидный синдром, аналоги соматостатина, классификация опухолей

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Шайхутдинов И.Р. Нейроэндокринные опухоли. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):174–182. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-174-182>

Neuroendocrine Tumours: a Literature Review

Konstantin V. Menshikov^{1,2,*}, Aleksandr V. Sultanbaev¹, Shamil I. Musin¹, Irina A. Menshikova², Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Ilnur R. Shaykhutdinov²

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Konstantin V. Menshikov, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Abstract

Neuroendocrine tumours (NETs) are a heterogeneous group of malignant neoplasms with diverse morphology and nomenclature. Well-differentiated NETs were historically termed carcinoid tumours, which entailed abundant confusion and misclassification. Cross body-localised NETs have been described from the central nervous system, respiratory and gastrointestinal tracts, larynx, thyroid, skin, breast and urogenital system. The evidence on NET prevalence is diverse, with selected sources estimating a 0.5% rate among total malignancies diagnosed. Carcinoid syndrome is a known important associate of NETs. Its presence resulting from the amine and peptide hypersecretion often facilitates the NET diagnosis, and curative surgery becomes a treatment of choice, if technically feasible. Adjuvant therapy is ambiguous. When surgery is impractical due to a usually advanced NET at diagnosis, drug therapy is adopted to relief symptoms and control the disease.

Keywords: neuroendocrine tumour, carcinoid, carcinoid syndrome, somatostatin analogues, tumour classification

For citation: Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikova I.A., Nasretdinov A.F., Sultanbaeva N.I., Shaykhutdinov I.R. Neuroendocrine Tumours: a Literature Review. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):174–182. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-174-182>

Konstantin V. Menshikov —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Oncology
with Courses of Oncology and
Pathological Anatomy for Ad-
vanced Professional Education,
Chemotherapy Unit,
orcid.org/0000-0003-3734-2779

Aleksandr V. Sultanbaev —
Cand. Sci. (Med.), Outpatient
Chemotherapy Unit,
orcid.org/0000-0003-0996-5995

Shamil I. Musin —
Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit
No. 6,
orcid.org/0000-0003-1185-977X

Irina A. Menshikova —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Biological Chemistry,
orcid.org/0000-0002-8665-8895

Ainur F. Nasretdinov —
Outpatient Chemotherapy Unit,
orcid.org/0000-0001-8340-7962

Nadezhda I. Sultanbaeva —
Anticancer Drug Therapy Unit,
orcid.org/0000-0001-5926-0446

Ilnur R. Shaykhutdinov —
Dental Outpatient Clinic,
orcid.org/0000-0002-2218-8337

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований с разнообразной морфологией и номенклатурой [1]. Термин «нейроэндокринные» применяется к клеткам, имеющим свойства «нервных» и «эндокринных». «Нейро» — свойство на основе наличия гранул плотного ядра (DCGs 4), которые, в свою очередь, похожи на DCG, присутствующие в серотонинергических нейронах. Однако, в отличие от нейронов, клетки нейроэндокринных опухолей не содержат синапсов. «Эндокринное» свойство относится к синтезу и секреции моноаминов. Нейроэндокринная (NE) система включает эндокринные железы, такие как гипофиз, парашитовидные железы и надпочечники, а также ткань эндокринных островков щитовидной железы и поджелудочной железы. Также в эндокринных клетках пищеварительной системы и дыхательных путей [2, 3]. Исторически высокодифференцированные НЭО назывались карциноидными опухолями, термин, который привел к разного рода ошибкам и путанице в классификациях. Учитывая распределение NE клеток по всему телу, были описаны случаи НЭО в центральной нервной системе, дыхательных путях, гортани, желудочно-кишечном тракте, щитовидной железе, коже, молочной железе и мочеполовой системе. Желудочно-кишечный тракт и легкие являются наиболее частыми локализациями первичных НЭО. В настоящее время, основываясь на клиническом течении, данных морфологии и индекса Ki67, НЭО обычно делятся на категории, аналогичные лимфомам, как индолентные опухоли низкой степени злокачественности и агрессивные карциномы высокой степени злокачественности [4]. Это разделение очень важно для прогноза и выбора лечения [5]. Индолентные опухоли имеют тенденцию к продолжительному клиническому течению с низким риском отдаленных метастазов даже при отсутствии лечения, тогда как агрессивные карциномы, такие как мелко-клеточная карцинома легких, быстро прогрессируют и имеют плохой прогноз [6].

Цель исследования: Обобщение данных о нейроэндокринных опухолях, эпидемиологии, особенностях диагностики и лечения. Поиск литературы производился в системах Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ, включались публикации, характеризующие современные и исторические аспекты, отражающие состояние и возможности диагностики и лечения НЭО.

Эпидемиология нейроэндокринных опухолей

Данные об эпидемиологии НЭО различны. По мнению некоторых авторов, НЭО составляют около 0,5 % всех вновь диагностированных злокачественных новообразований [7]. Заболеваемость, которая увеличивается, возможно, из-за повышения качества диагностики, составляет примерно 5,86 на 100 000 в год, с преобладанием женщин, соотношение по полу составляет около 2,5:1 [7, 8]. Распространенность, которая оценивается

в 103 312 случаев в США, соответствует критериям статуса орфанных заболеваний [9, 10]. Наиболее часто первичной локализацией является желудочно-кишечный тракт (62–67 %) и легкие (22–27 %). От 12 до 22 % пациентов на момент обращения имели метастатическое заболевание [7]. Большинство случаев НЭО возникают спорадически. Курение или употребление алкоголя не увеличивает риск развития НЭО. НЭО G1 чаще встречаются у афроамериканцев, чем у белых, в то время как карциноиды бронха поражают преимущественно европеоидов [11, 12].

В Российской Федерации данные о распространенности и заболеваемости НЭО в статистических отчетах не представлены [13]. В отчетах по злокачественным новообразованиям нейроэндокринные опухоли в отдельную локализацию не выносятся, а кодируются по органной принадлежности, например как C16 — злокачественные новообразования желудка или C34 — злокачественные новообразования легкого.

Морфология нейроэндокринных опухолей

Высокодифференцированные клетки НЭО содержат большое количество нейросекреторных гранул с интенсивной экспрессией нейроэндокринных маркеров, таких как хромогранин А (CgA) и синаптофизин (Syn). Эти гранулы обычно расположены в виде хорошо развитого «органоида» или нейроэндокринной системы в форме с гнездовым, трабекулярным или извилистым ростом [14]. Опухолевые клетки маленькие, с относительно однородными овальными ядрами, незаметны ядрышки и мелкие или крупнозернистые глыбы хроматина, часто описываемые как «соль и перец» [15].

Терминология и классификация НЭО

Терминология НЭО является несколько запутанной с тех пор, как патолог Зигфрид Оберндорфер впервые применил термин «карциноид». На рубеже XX века карциноид означал «подобный карциному» [16]. Это описание относилось к доброкачественному течению морфологически атипичной опухоли тонкой кишки [17]. Опухоль состояла из аргентаффиновых и аргирофильных клеток, так называемых из-за отношения к солям серебра. Термин «карциноид», в свою очередь, подвергался критике, так как являлся неточным и объединял различные опухоли, различающиеся по этиологии, прогнозу и лечению, что, в свою очередь, приводило к терминологической путанице и диагностической недостоверности [18, 19]. Зигфрид Оберндорфер ошибочно предположил, что описываемая им опухоль является доброкачественной, но впоследствии была отмечена ее склонность к рецидивированию и метастазированию.

В 1963 году Williams and Sandler классифицировали карциноиды согласно эмбриональным отделам пищеварительного тракта, то есть передней кишки (бронхолегочная, желудочная, двенадцатиперстная, желчная и поджелудочные локализации), средней кишки (тощая кишка, подвздошная кишка, аппендикс и проксимальный отдел толстой кишки) и задней кишки (дистальный

отдел ободочной и прямой кишки) [18]. На рисунке 1 представлена данная классификация.

В 1980 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) применила термин «карциноид» для описания всех НЭО, кроме легочных нейроэндокринных опухолей (pNET), выделенных как отдельная локализация [20]. Эта классификация ВОЗ вызвала больше терминологической путаницы, так как патоморфологи термином «карциноид» называли все опухоли эндокринной системы, а клиницисты применяли этот термин к пациентам, имеющим специфический карциноидный синдром, то есть совокупность кожных и системных признаков и симптомов, включая приливы крови, диарею и бронхоспазм, связанные с гиперсекрецией vasoактивных аминов (серотонина и гистамина) [21, 22].

В 1999 году классификация Travis-WHO разделила легочные и тимусные НЭО на четыре подтипа. Принцип классификации основан на агрессивности заболевания: типичные карциноидные опухоли с низкой степенью злокачественности с высокой продолжительностью жизни, атипичные карциноидные опухоли с промежуточной дифференцировкой и более агрессивным клиническим течением, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (LCNEC) и мелкоклеточная карцинома легкого (SCLC) с высокой степенью злокачественности и плохим прогнозом [23].

В 2000 г. ВОЗ подготовила пересмотренный вариант классификации НЭО желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. В этой классификации термин «карциноид» не использовался, применялся термин «НЭО». Выделили три гистологические категории независимо от локализации:

- высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль;
- умеренно дифференцированная нейроэндокринная опухоль;
- низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома с высокой степенью злокачественности [24].

В 2004 году ВОЗ предложила классификацию новообразований легкого и тимуса. Все НЭО делились на три группы по митотическому индексу и наличию некрозов [25].

В 2010 году появилась последняя версия классификации ВОЗ, которая переопределила всю группу опухолей как НЭО. НЭО с локализацией в желудочно-кишечном тракте подразделяются в соответствии с их митотическим числом или индексом Ki67, ассоциированными с клеточной пролиферацией.

В 2015 году по NCCN рекомендуется включение степени дифференцировки опухолей, скорости митоза и Ki67 в патологоанатомическое заключение с указанием конкретной схемы классификации [26]. Таким образом, на настоящем этапе с учетом отсутствия простой, практичной и общепринятой системы номенклатуры и классификации укоренившиеся термины, такие как «карциноид» и «атипичный карциноид», применяются в отношении к НЭО с легочной локализацией. Применение данных терминов потенциально вводит в заблуждение.

Генетические аспекты НЭО

Большинство НЭО являются спорадическими заболеваниями. Имеются данные о наследственных синдромах, которые предрасполагают к развитию НЭО. Они включают множественную эндокринную неоплазию 1 типа (MEN-1), MEN-2, синдром фон Гиппеля — Линдау (VHL), нейрофиброматоз и туберозный склероз (болезнь Бурневилля) [27, 28]. Мутации в протоонкогене RET связаны с MEN-2A [29]. Геномные исследования при НЭО поджелудочной железы по данным Jiao et al. выявили мутации в пути mTORy 15 % пациентов, что является обоснованием для терапии ингибиторами mTOR [30, 31]. Обильная васкуляризация НЭО свидетельствует о подавлении сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF), что, в свою очередь, определяет терапевтический эффект соответствующей терапии. Ген VHL связан с регуляцией индуцируемого гипоксией фактора (HIF); потеря экспрессии гена VHL приводит к активации HIF и повышению экспрессии мишеней HIF, таких как VEGF, что, в свою очередь, связано с развитием НЭО поджелудочной железы [32]. Мутационный анализ НЭО с легочной локализацией также продемонстрировал множественные генетические aberrации, включая мутации FGF2 в больших клетках НЭО, изменения KIT, PTEN, HNF1A и SMO у атипичных карциноидов. Мутации JAK3, NRAS, RB1 и VHL1 — при мелкоклеточном раке легкого и мутации SMAD4 в типичных карциноидах [33].

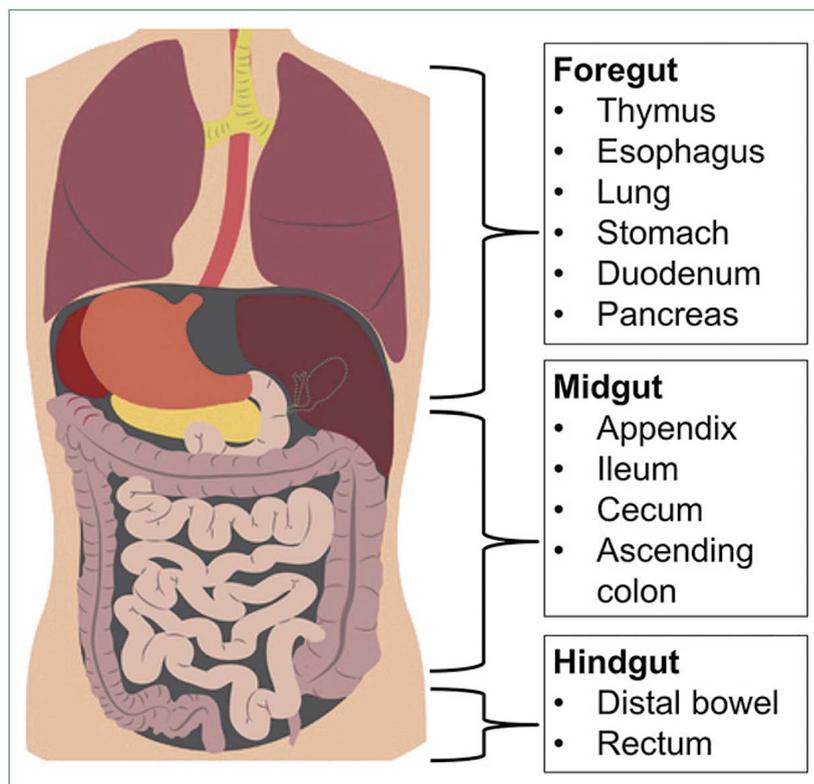


Рисунок 1. НЭО в зависимости от места локализации согласно эмбриональным отделам пищеварительного тракта [18]

Figure 1. NET type by embryonic gut localisation [18]

Карциноидный синдром

Достаточно актуальным является так называемый карциноидный синдром, сопровождающий НЭО. Наличие карциноидного синдрома, возникающего в результате гиперсекреции аминов и пептидов, часто облегчает диагностику НЭО. Энтерохромаффинные клетки или клетки Kulchitsky, входящие в состав диффузных нейроэндокринных клеток кишечника, синтезируют серотонин. Классический карциноидный синдром с эпизодами диареи, гиперемией, бронхоспазмом, гипотензией коррелирует с гиперсекрецией серотонина, поскольку к эффекту серотонина относят расширение сосудов, сужение бронхов и сокращение гладких мышц [34, 35]. Рецепторы серотонина также экспрессируются на субэндокардиальных клетках клапанов сердца, и повышение уровня серотонина вызывает нарушения в работе клапанов [36]. Левые отделы сердца поражаются редко из-за особенностей метаболизма серотонина при перфузии через легкие [37]. Поскольку серотонин из опухолей тонкой кишки выводится посредством системы воротной вены и инактивируется моноаминоксидазами в печени до того, как он достигает системного кровообращения, карциноидный синдром обычно возникает только при наличии очагов в печени или других отдаленных метастазов [38]. Подтверждение диагноза НЭО основывается на измерении содержания 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) в моче, являющейся метаболитом серотонина, и плазменного гликопротеина СgА, который секретируется вместе с серотонином [39]. Гипопротеинемия обычно

сопровождает пациентов с карциноидным синдромом из-за истощения содержания триптофана, являющегося незаменимой аминокислотой [40]. Поскольку выработка никотиновой кислоты зависит от триптофана, то симптомы пеллагры (диарея, дерматит и деменция), указывающие на дефицит никотиновой кислоты, встречаются у пациентов с НЭО [41].

Особенности диагностики НЭО

Для диагностики НЭО применены несколько методов визуализации, в том числе компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография. Локализация опухоли важна, так как хирургическое вмешательство остается оптимальным методом лечения локального процесса [42]. У большинства пациентов с подозрением на НЭО с легочной локализацией первым этапом диагностики является рентгенография грудной клетки, которая является в 90 % случаев информативной [43]. Фибробронхоскопия необходима прежде всего для проведения биопсии [44]. НЭО-опухоли, которые, как правило, выглядят локализованными, расположены в корне легкого, имеют рентгенологические симптомы обструктивной пневмонии [45]. Эндоскопия желудочно-кишечного тракта является предпочтительным методом диагностики НЭО двенадцатиперстной кишки, толстой, прямой кишки и желудка [46]. На ранних стадиях опухоли кишечника сложно обнаружить, поскольку они обычно небольших размеров и ограничиваются стенкой кишечника. В случае если рентгеноскопия с бариевым контрастом или компьютерная томография неубедительны, может быть предпочтительна ангиография, потому что НЭО — гиперваскулярные опухоли. Поскольку НЭО с локализацией в поджелудочной железе обычно экспрессируют рецепторы соматостатина, эффективна радионуклидная диагностика. Октреотид, аналог соматостатина, меченный радионуклидом, таким как ¹²³I или ¹¹¹In, связывается с рецептором соматостатина, этот метод является чувствительным для обнаружения первичной опухоли и ее метастазов [47].

Опухолевые маркеры

Обычно изучаемые опухолевые маркеры при НЭО — это сывороточный СgА и 5-НИАА, конечный продукт метаболизма серотонина, который определяется уровнем в 24-часовом образце мочи [48]. Поскольку сывороточный СgА является более чувствительным и широко применимым маркером, чем 5-НИАА, не зависит от уровня серотонина, он предпочтительнее, чем 5-НИАА, для бронхиальных и толстокишечных НЭО, которые обычно не секретируют серотонин [49]. Помимо значения для установки диагноза НЭО, уровень СgА в плазме коррелирует с размером опухоли, дифференцировкой и секреторной активностью, которые, в свою очередь, могут прогнозировать ответ на лечение и общую выживаемость. Быстрое повышение уровня СgА, по-видимому, указывает на плохой прогноз [50]. Помимо СgА и 5-НИАА, НЭО, как известно,

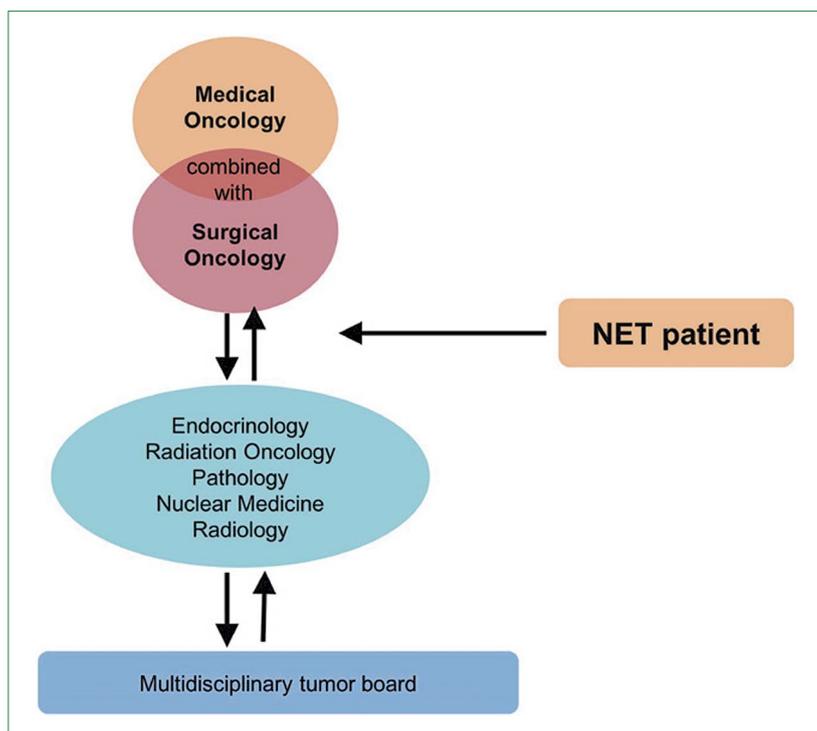


Рисунок 2. Мультидисциплинарный подход к лечению НЭО [52]
Figure 2. Multidisciplinary approach to NET therapy [52]

продуцируют множество биоактивных аминов и пептидов, таких как 5-гидрокситриптамин, 5-гидрокситриптофан, серотонин, инсулин, гастрин, глюкагон, соматостатин, вазоактивный кишечный пептид, гормон роста, аденокортикотропный гормон, меланоцитстимулирующий гормон, полипептид поджелудочной железы, кальцитонин, панкреастатин и т.д., что приводит к относительно редким, но уникальным клиническим синдромам [51].

Лечение НЭО

НЭО являются гетерогенным и сложным типом опухоли. Для лечения данной патологии требуется многопрофильная помощь, включая химиотерапевтов, радиологов, хирургов, патоморфологов, эндокринологов, пульмонологов и гастроэнтерологов (рис. 2).

Основным методом лечения является хирургический с лечебной целью, если это осуществимо технически. Необходимость адъювантной терапии сомнительна

[53]. В случае если операция невозможна из-за распространенности заболевания, так как большинство НЭО диагностируются на продвинутой стадии, лекарственная терапия проводится для уменьшения симптомов и контроля за заболеванием [54]. Хирургическое лечение показано для паллиативного удаления опухоли, чтобы уменьшить опухолевую нагрузку или снизить выработку гормонов. При поражении печени НЭО, учитывая, что большинство из них гиперваскулярны, показано проведение абляционной терапии, трансартериальной эмболизации, трансартериальной химиоэмболизации и селективной лучевой терапии с микросферами иттрия-90 [55]. Системные, т.е. нехирургические методы лечения включают аналоги соматостатина, радионуклидную терапию пептидных рецепторов (PRRT), низкие дозы интерферона, эверолимус, сунитиниб, бевацизумаб, и цитотоксические режимы [56, 57].

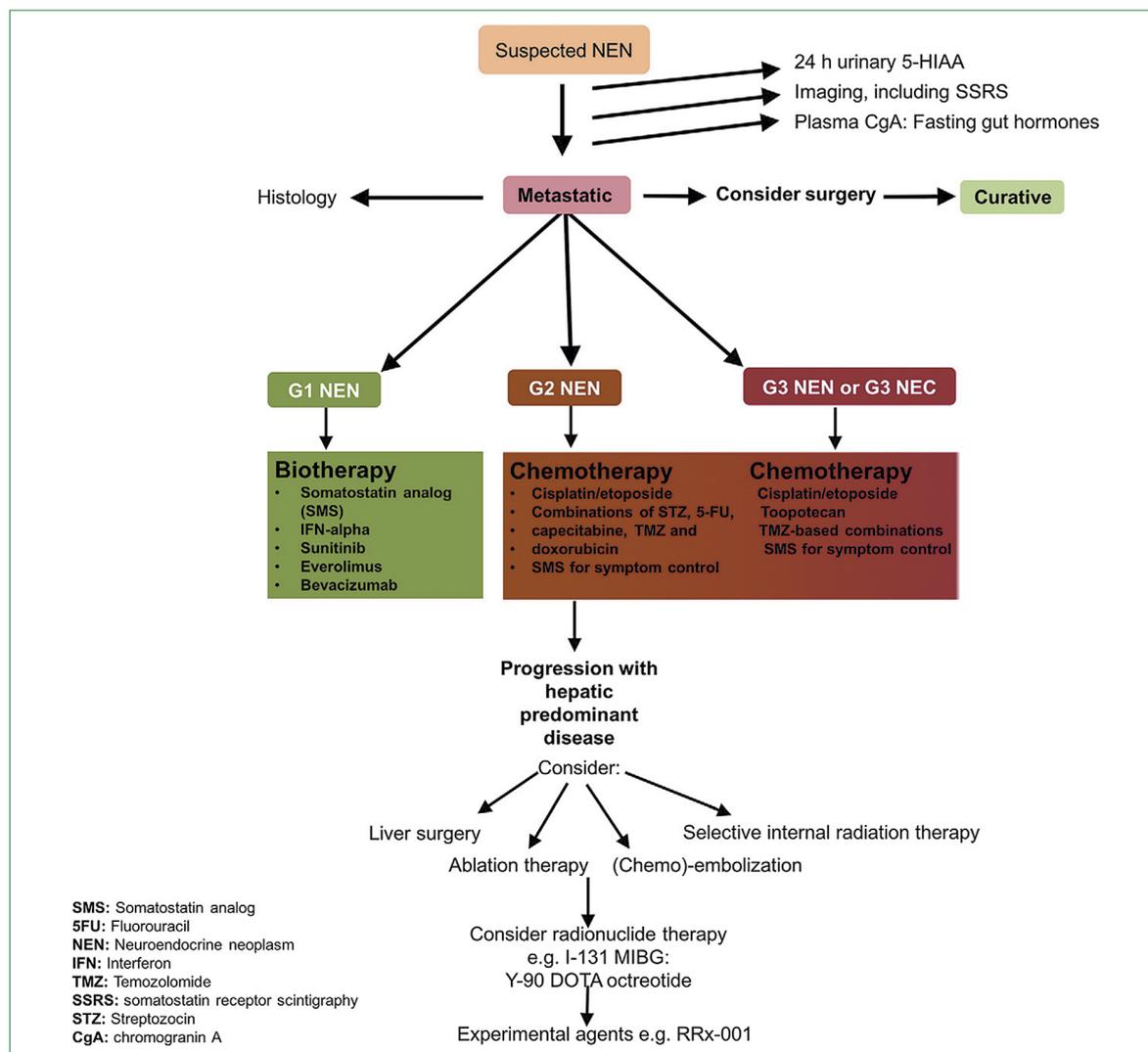


Рисунок 3. Алгоритм обследований и лечения НЭО [52]
 Figure 3. NET check-up and treatment algorithm [52]

На рисунке 3 представлен алгоритм обследований и лечения НЭО в зависимости от локализации, степени дифференцировки и распространенности опухоли.

Заключение

НЭО — это гетерогенная популяция подтипов и морфологических вариантов злокачественных новообразований от NEN и pNET до мелкоклеточного рака легкого и крупноклеточных NEC. Эти опухоли исторически объединялись в однородную группу и характеризовались одним общим термином на основе одного общего фактора — экспрессии нейроэндокринных маркеров, таких как СgА и Syn. Однако в качестве общего название «нейроэндокринная система» может принести больше вреда, чем пользы, поскольку подразумевает биологически «безвредное» поведение для опухоли. Различная степень дифференцировки характеризует различие в клиническом течении этой группы опухолевых заболеваний. Исследование Tang et al. в 2016 году показало, что НЭО бронхолегочной системы следует рассматривать как варианты SCLC и лечить их платиносодержащими комбинациями, а не аналогами соматостатина.

Новые возможности лечения пациентов с НЭО, прогноз при которых остается неблагоприятным, открываются в последние годы. Ингибиторы контрольных точек, такие как ниволумаб или пембролизумаб, представляют собой новые соединения, которые изучаются для терапии НЭО особенно при G3. При карциноме Меркеля, которая также представляет собой НЭО, пембролизумаб в качестве терапии первой линии привел к объективному ответу у 56 %. Другой подход — оценка новых таргетных препаратов. Например, повышенное содержание дельта-подобного белка 3 (DLL3) было обнаружено при легочных НЭО. Антитело против DLL3 будет исследоваться при НЭО в том числе желудочно-кишечных локализаций.

Таким образом, проблемы диагностики, классификации и методов терапии НЭО различных локализаций далеки от решения. Проводимые исследования новых молекул, совершенствование диагностики и хирургической техники позволяют рассчитывать на успехи в лечении данной патологии.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Zandee W.T., de Herder W.W. The evolution of neuroendocrine tumor treatment reflected by ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology*. 2018;106(4):357–65. DOI: 10.1159/000486096
- Scalettar B.A., Jacobs C., Fulwiler A., Prah L., Simon A., Hilken L., et al. Hindered submicron mobility and long-term storage of presynaptic dense-core granules revealed by single-particle tracking. *Dev Neurobiol*. 2012;72(9):1181–95. DOI: 10.1002/dneu.20984
- Oronsky V., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing But NET: A Review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002
- Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. *Classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Geneva: WHO Press; 2010.
- Kim J.Y., Hong S.M., Ro J.Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol*. 2017;29:11–6. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005
- Rossi G., Bertero L., Marchiò C., Papotti M. Molecular alterations of neuroendocrine tumours of the lung. *Histopathology*. 2018;72(1):142–52. DOI: 10.1111/his.13394
- Taal B.G., Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:3–7. DOI: 10.1159/000080731
- Cives M., Strosberg J.R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):471–87. DOI: 10.3322/caac.21493
- Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335–42. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
- Abstracts Presented at the 7th Annual Meeting of the North American NeuroEndocrine Tumor Society, October 10–11, 2014, Nashville. *Tennessee Pancreas J*. 2015;44(2):347–62.
- Avcu S., Ozen O., Bulut M.D., Bora A. Hepatic metastases of primary jejunal carcinoid tumor: A case report with radiological findings. *N Am J Med Sci*. 2009;1(6):305–8. PMID: 22666712
- Fink G., Krelbaum T., Yellin A., Bendayan D., Sauter M., Glazer M., et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. 2001;119(6):1647–51. DOI: 10.1378/chest.119.6.1647
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. Герцена, 2020.
- Klimstra D.S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol*. 2013;40(1):23–36. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.11.001
- Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. *WHO classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press; 2010.
- Modlin I.M., Shapiro M.D., Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol*. 2004;35(12):1440–51. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.09.018
- Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S53–7. DOI: 10.1038/modpathol.2010.166
- Williams E., Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963;1(7275):238–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(63)90951-6
- Soga J. The term “carcinoid” is a misnomer: the evidence based on local invasion. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28(1):15. DOI: 10.1186/1756-9966-28-15
- Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg*. 1996;20(2):126–31. DOI: 10.1007/s002689900020
- Chang S., Choi D., Lee S.J., Lee W.J., Park M.H., Kim S.W., et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathological basis, and imaging features. *Radiographics*. 2007;27(6):1667–79. DOI: 10.1148/rg.276075001
- Howe J.R. Carcinoid Tumors: Past, Present, and Future. *Indian J Surg Oncol*. 2020;11(2):182–7. DOI: 10.1007/s13193-020-01079-6
- Pusceddu S., Catena L., Valente M., Buzzoni R., Formisano B., Del Vecchio M., et al. Long-term follow up of patients affected by pulmonary carcinoid at the Istituto Nazionale Tumori di Milan: a retrospective analysis. *J Thorac Dis*. 2010;2(1):16–20. PMID: 22263011
- Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18 (Suppl 1):S1–16. DOI: 10.1530/ERC-11-0013
- Travis W.D. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis W.D., Brambilla E., Müller-Hermelink H.K., Harris C.C., (eds.) *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press; 2004.
- Kulke M.H., Shah M.H., Benson A.B. 3rd, Bergsland E., Berlin J.D., Blaszkowsky L.S., et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(1):78–108. DOI: 10.6004/jncn.2015.0011
- Gut P., Komarowska H., Czarnywojtek A., Waligórska-Stachura J., Bączyk M., Ziemińska K., et al. Familial syndromes associated with neuroendocrine tumours. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(3):176–83. DOI: 10.5114/wo.2015.52710
- Di Domenico A., Wiedmer T., Marinoni I., Perren A. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(9):R315–34. DOI: 10.1530/ERC-17-0012
- Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P., Beck-Peccoz P., Bordi C., et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658–71. DOI: 10.1210/jcem.86.12.8070
- Jiao Y., Shi C., Edil B.H., de Wilde R.F., Klimstra D.S., Maitra A., et al. DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science*. 2011;331(6021):1199–203. DOI: 10.1126/science.1200609

- 31 Bousquet C., Lasfargues C., Chalabi M., Billah S.M., Susini C., Vez-zosi D., et al. Clinical review: current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in neuroendocrine tumor therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):727–37. DOI: 10.1210/jc.2011-2088
- 32 Speisky D., Duces A., Bièche I., Rebours V., Hammel P., Sauvanet A., et al. Molecular profiling of pancreatic neuroendocrine tumors in sporadic and Von Hippel-Lindau patients. *Clin Cancer Res.* 2012;18(10):2838–49. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2759
- 33 Vollbrecht C., Werner R., Walter R.F., Christoph D.C., Heukamp L.C., Peifer M., et al. Mutational analysis of pulmonary tumours with neuroendocrine features using targeted massive parallel sequencing: a comparison of a neglected tumour group. *Br J Cancer.* 2015;113(12):1704–11. DOI: 10.1038/bjc.2015.397
- 34 Lips C.J., Lentjes E.G., Höppener J.W. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 6):612–27. DOI: 10.1258/000456303770367207
- 35 Wolin E.M., Benson Iii A.B. Systemic treatment options for carcinoid syndrome: a systematic review. *Oncology.* 2019;96(6):273–89. DOI: 10.1159/000499049
- 36 Gustafsson B.I., Tommeras K., Nordrum I., Loennechen J.P., Brunsvik A., Solligård E., et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation.* 2005;111(12):1517–22. DOI: 10.1161/01.CIR.0000159356.42064.48
- 37 de Vries H., Verschuereen R.C., Willemsse P.H., Kema I.P., de Vries E.G. Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. *Cancer Treat Rev.* 2002;28(1):11–25. DOI: 10.1053/ctrv.2001.0239
- 38 Fanciulli G., Ruggeri R.M., Grossrubatscher E., Calzo F.L., Wood T.D., Faggiano A., et al. Serotonin pathway in carcinoid syndrome: clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):599–612. DOI: 10.1007/s11154-020-09547-8
- 39 Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J., Bax N., Breen D.J., Caplin M.E., et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut.* 2012;61(1):6–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300831
- 40 Graham G.W., Unger B.P., Coursin D.B. Perioperative management of selected endocrine disorders. *Int Anesthesiol Clin.* 2000;38(4):31–67. DOI: 10.1097/00004311-200010000-00004
- 41 Reichman O., Sobel J.D. Vulvovaginal pellagra and lichen sclerosis complicating carcinoid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt 2):543–5. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318191bb51
- 42 Kerström G., Hellman P., Hesson M.O. Midgut carcinoid tumours: surgical treatment and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):717–28. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.05.005
- 43 Coruh A.G., Kul M., Kuru Oz D., Yenigun B., Cansız Ersoz C., Ozalp Ateş F., et al. Is it possible to discriminate pulmonary carcinoids from hamartomas based on CT features? *Clin Imaging.* 2020;62:49–56. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.02.001
- 44 Chong S., Lee K.S., Chung M.J., Han J., Kwon O.J., Kim T.S. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics.* 2006;26(1):41–57; discussion 57–8. DOI: 10.1148/rg.261055057
- 45 Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P., Filosso P., Garcia-Yuste M., Lim E., et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1604–20. DOI: 10.1093/annonc/mdv041
- 46 Salyers W.J., Vega K.J., Munoz J.C., Trotman B.W., Tanev S.S. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: Case reports and literature review. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6(8):301–10. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i8.301
- 47 Kulke M.H. Somatostatin analogues in neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(3):241–2. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0029
- 48 Kulkarni R.S., Anand A.S., Parikh S.K., Panchal H.P., Patel A.A., Mehta D.P., et al. Clinical and epidemiological profile of neuroendocrine tumors: An experience from a regional cancer center from Western India. *South Asian J Cancer.* 2019;8(3):198–202. DOI: 10.4103/sajc.sajc_364_18
- 49 Kulke M.H. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(3):433–55; vii–viii. DOI: 10.1016/j.hoc.2007.04.004
- 50 Chou W.C., Chen J.S., Hung Y.S., Hsu J.T., Chen T.C., Sun C.F., et al. Plasma chromogranin A levels predict survival and tumor response in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Anticancer Res.* 2014;34(10):5661–9. PMID: 25275071
- 51 Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 (Suppl 1):S17–25. DOI: 10.1530/ERC-10-0280
- 52 Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia.* 2017;19(12):991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002
- 53 Kulke M.H., Siu L.L., Tepper J.E., Fisher G., Jaffe D., Haller D.G., et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):934–43. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.2056
- 54 Oberg K.E. The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(4):282–93. DOI: 10.1016/j.clon.2011.08.006
- 55 Frilling A., Clift A.K. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2015;121(8):1172–86. DOI: 10.1002/cncr.28760
- 56 Faggiano A., Lo Calzo F., Pizzi G., Modica R., Colao A. The safety of available treatments options for neuroendocrine tumors. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(10):1149–61. DOI: 10.1080/14740338.2017.1354984

References

- Zandee W.T., de Herder W.W. The evolution of neuroendocrine tumor treatment reflected by ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology.* 2018;106(4):357–65. DOI: 10.1159/000486096
- Scalettar B.A., Jacobs C., Fulwiler A., Prahl L., Simon A., Hilken L., et al. Hindered submicron mobility and long-term storage of presynaptic dense-core granules revealed by single-particle tracking. *Dev Neurobiol.* 2012;72(9):1181–95. DOI: 10.1002/dneu.20984
- Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing But NET: A Review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia.* 2017;19(12):991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002
- Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. Classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Geneva: WHO Press; 2010.
- Kim J.Y., Hong S.M., Ro J.Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol.* 2017;29:11–6. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005
- Rossi G., Bertero L., Marchiò C., Papotti M. Molecular alterations of neuroendocrine tumours of the lung. *Histopathology.* 2018;72(1):142–52. DOI: 10.1111/his.13394
- Taal B.G., Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:3–7. DOI: 10.1159/000080731
- Cives M., Strosberg J.R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):471–87. DOI: 10.3322/caac.21493
- Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335–42. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
- Abstracts Presented at the 7th Annual Meeting of the North American NeuroEndocrine Tumor Society, October 10–11, 2014, Nashville. *Tennessee Pancreas J.* 2015;44(2):347–62.
- Avcu S., Ozen O., Bulut M.D., Bora A. Hepatic metastases of primary jejunal carcinoid tumor: A case report with radiological findings. *N Am J Med Sci.* 2009;1(6):305–8. PMID: 22666712
- Fink G., Krelbaum T., Yellin A., Bendayan D., Saute M., Glazer M., et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest.* 2001;119(6):1647–51. DOI: 10.1378/chest.119.6.1647
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds) State of cancer care for population in Russia in 2019. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.).
- Klimstra D.S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol.* 2013;40(1):23–36. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.11.001
- Bosman F.T., Carneim F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.
- Modlin I.M., Shapiro M.D., Kidd M. Siegfried Oberdorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol.* 2004;35(12):1440–51. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.09.018
- Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol.* 2011;24 Suppl 2:S53–7. DOI: 10.1038/modpathol.2010.166
- Williams E., Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet.* 1963;1(7275):238–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(63)90951-6
- Soga J. The term “carcinoid” is a misnomer: the evidence based on local invasion. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28(1):15. DOI: 10.1186/1756-9966-28-15

- 20 Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg.* 1996;20(2):126–31. DOI: 10.1007/s002689900020
- 21 Chang S., Choi D., Lee S.J., Lee W.J., Park M.H., Kim S.W., et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis, and imaging features. *Radiographics.* 2007;27(6):1667–79. DOI: 10.1148/rg.276075001
- 22 Howe J.R. Carcinoid Tumors: Past, Present, and Future. *Indian J Surg Oncol.* 2020;11(2):182–7. DOI: 10.1007/s13193-020-01079-6
- 23 Pusceddu S., Catena L., Valente M., Buzzoni R., Formisano B., Del Vecchio M., et al. Long-term follow up of patients affected by pulmonary carcinoid at the Istituto Nazionale Tumori of Milan: a retrospective analysis. *J Thorac Dis.* 2010;2(1):16–20. PMID: 22263011
- 24 Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 (Suppl 1):S1–16. DOI: 10.1530/ERC-11-0013
- 25 Travis W.D. The concept of pulmonary neuroendocrine tumours. In: Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C., (eds.) *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart.* Lyon: IARC Press; 2004.
- 26 Kulke M.H., Shah M.H., Benson A.B. 3rd, Bergsland E., Berlin J.D., Blazzkowsky L.S., et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(1):78–108. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0011
- 27 Gut P., Komarowska H., Czarnywojtek A., Waligórska-Stachura J., Bączyk M., Ziennicka K., et al. Familial syndromes associated with neuroendocrine tumours. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(3):176–83. DOI: 10.5114/wo.2015.52710
- 28 Di Domenico A., Wiedmer T., Marinoni I., Perren A. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(9):R315–34. DOI: 10.1530/ERC-17-0012
- 29 Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P., Beck-Peccoz P., Bordin C., et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5658–71. DOI: 10.1210/jcem.86.12.8070
- 30 Jiao Y., Shi C., Edil B.H., de Wilde R.F., Klimstra D.S., Maitra A., et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science.* 2011;331(6021):1199–203. DOI: 10.1126/science.1200609
- 31 Bousquet C., Lasfargues C., Chalabi M., Billah S.M., Susini C., Vez-zosi D., et al. Clinical review: current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in neuroendocrine tumor therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):727–37. DOI: 10.1210/jc.2011-2088
- 32 Speisky D., Duces A., Bièche I., Rebours V., Hammel P., Sauvanet A., et al. Molecular profiling of pancreatic neuroendocrine tumors in sporadic and Von Hippel-Lindau patients. *Clin Cancer Res.* 2012;18(10):2838–49. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2759
- 33 Vollbrecht C., Werner R., Walter R.F., Christoph D.C., Heukamp L.C., Peifer M., et al. Mutational analysis of pulmonary tumours with neuroendocrine features using targeted massive parallel sequencing: a comparison of a neglected tumour group. *Br J Cancer.* 2015;113(12):1704–11. DOI: 10.1038/bjc.2015.397
- 34 Lips C.J., Lentjes E.G., Höppener J.W. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(Pt 6):612–27. DOI: 10.1258/000456303770367207
- 35 Wolin E.M., Benson Iii A.B. Systemic treatment options for carcinoid syndrome: a systematic review. *Oncology.* 2019;96(6):273–89. DOI: 10.1159/000499049
- 36 Gustafsson B.L., Tommeras K., Nordrum I., Loennechen J.P., Brunsvik A., Solligård E., et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation.* 2005;111(12):1517–22. DOI: 10.1161/01.CIR.0000159356.42064.48
- 37 de Vries H., Verschuere R.C., Willems P.H., Kema I.P., de Vries E.G. Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. *Cancer Treat Rev.* 2002;28(1):11–25. DOI: 10.1053/ctrv.2001.0239
- 38 Fanciulli G., Ruggeri R.M., Grossrubatscher E., Calzo F.L., Wood T.D., Faggiano A., et al. Serotonin pathway in carcinoid syndrome: clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):599–612. DOI: 10.1007/s11154-020-09547-8
- 39 Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J., Bax N., Breen D.J., Caplin M.E., et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut.* 2012;61(1):6–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300831
- 40 Graham G.W., Unger B.P., Coursin D.B. Perioperative management of selected endocrine disorders. *Int Anesthesiol Clin.* 2000;38(4):31–67. DOI: 10.1097/00004311-200010000-00004
- 41 Reichman O., Sobel J.D. Vulvovaginal pellagra and lichen sclerosis complicating carcinoid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt 2):543–5. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318191bb51
- 42 Kerström G., Hellman P., Hessman O. Midgut carcinoid tumours: surgical treatment and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):717–28. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.05.005
- 43 Coruh A.G., Kul M., Kuru Oz D., Yenigun B., Cansız Ersoz C., Ozalp Ateş F., et al. Is it possible to discriminate pulmonary carcinoids from hamartomas based on CT features? *Clin Imaging.* 2020;62:49–56. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.02.001
- 44 Chong S., Lee K.S., Chung M.J., Han J., Kwon O.J., Kim T.S. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics.* 2006;26(1):41–57; discussion 57–8. DOI: 10.1148/rg.261055057
- 45 Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P., Filosso P., Garcia-Yuste M., Lim E., et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1604–20. DOI: 10.1093/annonc/mdv041
- 46 Salyers W.J., Vega K.J., Munoz J.C., Trotman B.W., Tanev S.S. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: Case reports and literature review. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6(8):301–10. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i8.301
- 47 Kulke M.H. Somatostatin analogues in neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(3):241–2. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0029
- 48 Kulkarni R.S., Anand A.S., Parikh S.K., Panchal H.P., Patel A.A., Mehta D.P., et al. Clinical and epidemiological profile of neuroendocrine tumors: An experience from a regional cancer center from Western India. *South Asian J Cancer.* 2019;8(3):198–202. DOI: 10.4103/sajc.sajc_364_18
- 49 Kulke M.H. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(3):433–55; vii–viii. DOI: 10.1016/j.hoc.2007.04.004
- 50 Chou W.C., Chen J.S., Hung Y.S., Hsu J.T., Chen T.C., Sun C.F., et al. Plasma chromogranin A levels predict survival and tumor response in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Anticancer Res.* 2014;34(10):5661–9. PMID: 25275071
- 51 Oberk K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18 (Suppl 1):S17–25. DOI: 10.1530/ERC-10-0280
- 52 Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia.* 2017;19(12):991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002
- 53 Kulke M.H., Siu L.L., Tepper J.E., Fisher G., Jaffe D., Haller D.G., et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):934–43. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.2056
- 54 Oberk K.E. The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(4):282–93. DOI: 10.1016/j.clon.2011.08.006
- 55 Frilling A., Clift A.K. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2015;121(8):1172–86. DOI: 10.1002/cncr.28760
- 56 Faggiano A., Lo Calzo F., Pizzi G., Modica R., Colao A. The safety of available treatments options for neuroendocrine tumors. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(10):1149–61. DOI: 10.1080/14740338.2017.1354984

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-183-187>



Прогностическое значение мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* при раке предстательной железы (обзор литературы)

М.В. Логинова^{1,2*}, В.Н. Павлов², И.Р. Гилязова³

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Логинова Мария Владиславовна, e-mail: mariialoginova25@gmail.com, +7 (937) 166-14-08

Логинова Мария Владиславовна — онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-1550-6069

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Гилязова Ирина Ришатовна — к.б.н., кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, лаборатория молекулярной генетики человека, orcid.org/0000-0001-9499-5632

Аннотация

Во всем мире наблюдается значительный рост злокачественных новообразований предстательной железы. Большое количество пациентов на момент выявления заболевания являются неоперабельными. Выбор правильной тактики лечения является сложной задачей на сегодняшний день. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы в настоящее время остается смертельным заболеванием с плохим прогнозом, но с каждым годом список химиотерапевтических препаратов и ингибиторов передачи сигналов андрогеновых рецепторов расширяется и достигаются определенные успехи в лечении пациентов с данным заболеванием. Многочисленные исследования показывают, что во многих случаях неблагоприятный прогноз у пациентов связан с герминальными мутациями или приобретенными дефектами в генах репарации ДНК. Среди дефектов ДНК мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* имеют важные клинические последствия для исхода заболевания у пациента. Мутации в этих генах связаны с неблагоприятными клиническими проявлениями в первичных опухолях и с плохими результатами лечения у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. В данном обзоре делается попытка описать мутации в генах *BRCA1/2* при раке предстательной железы, сосредоточив внимание на их прогностической роли.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гены *BRCA1*, гены *BRCA2*, метастатический кастрационно-резистентный рак, ДНК репарация, мутация, зародышевой линии мутация

Для цитирования: Логинова М.В., Павлов В.Н., Гилязова И.Р. Прогностическое значение мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* при раке предстательной железы (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):183–187. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-183-187>

Prognostic Value of *BRCA1* and *BRCA2* Gene Mutations in Prostate Cancer: a Literature Review

Maria V. Loginova —
Anticancer Drug Therapy
Unit, Department of Urology
with a course of Advanced
Professional Education,
orcid.org/0000-0002-1550-6069

Valentin N. Pavlov —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences,
Department of Urology
with a course of Advanced
Professional Education,
orcid.org/0000-0003-2125-4897

Irina R. Gilyazova —
Cand. Sci. (Biol.), Department
of Medical Genetics and
Fundamental Medicine,
Laboratory of Human
Molecular Genetics,
orcid.org/0000-0001-9499-5632

Maria V. Loginova^{1,2,*}, Valentin N. Pavlov², Irina R. Gilyazova³

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Maria V. Loginova, e-mail: mariialoginova25@gmail.com, +7 (937) 166-14-08

Abstract

Prostate malignancies aggressively grow worldwide frequently occurring inoperable at diagnosis. A proper choice of treatment strategy is currently a challenge. Metastatic castration-resistant prostate cancer remains fatal and poor-prognosis, albeit the list of chemotherapeutic agents and androgen receptor signalling inhibitors has recently been extending towards a certain therapeutic success. Numerous studies suggest a frequent association of the unfavourable prognosis with germline or somatic damage of DNA repair genes. Such are mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes bearing important clinical implications for the patient outcome through an adverse clinical manifest of primary tumours and poor treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. This review attempts to describe the *BRCA1/2* mutations in prostate cancer with a focus on their prognostic value.

Keywords: prostate cancer, *BRCA1* gene, *BRCA2* gene, metastatic castration-resistant cancer, DNA repair, mutation, germline mutation

For citation: Loginova M.V., Pavlov V.N., Gilyazova I.R. Prognostic Value of *BRCA1* and *BRCA2* Gene Mutations in Prostate Cancer: a Literature Review. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):183–187. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-183-187>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности новообразованием у мужчин во всем мире и второй по значимости причиной смерти от рака в западных странах [1]. В США ежегодно регистрируется 165 000 новых случаев заболевания и 29 000 смертей из-за РПЖ [2]. По данным исследований, медианное значение общей выживаемости составило примерно 42,1 месяца, выживаемость без неблагоприятных исходов всего 11,2 месяца у пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ [3]. Несмотря на значительный прогресс в лечении РПЖ, течение заболевания у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) остается неблагоприятным, а медиана общей выживаемости составляет от 18 до 36 месяцев [4]. Лучшее понимание генетической составляющей пациентов с мКРРПЖ является важной медицинской необходимостью для более точной постановки диагноза и определения прогноза заболевания, а также для определения правильной тактики лечения [5].

РПЖ — одна из наиболее наследуемых опухолей человека [6]. Примерно у 90 % пациентов с мКРРПЖ наблюдаются клинически значимые герминальные и соматические мутации [7]. Дефекты репарации поврежденных ДНК (damage repair defects, DDR) наблюдаются в 25 % случаев, причем мутации в гене *BRCA2* представляют собой наиболее частое явление [8]. Наследственные мутации в генах *BRCA1/2* связаны с повышенным риском развития рака молочной железы, яичников, предстательной железы и других видов рака [9]. Гены DDR участвуют в механизмах поддержания стабильности генома, восстановления аберраций ДНК во время клеточного цикла, обеспечения правильного деления митотических клеток и распределения геномного материала по дочерним клеткам [10]. Чтобы устранить угрозы, вызванные повреждением ДНК, в клетках происходят процессы с реакциями на повреждение ДНК, которые обнаруживают повреждения ДНК, сигнализируют об их наличии и способствуют их восстановлению [11]. Если степень повреждения ДНК превышает репарационную способность, альтернативные пути передачи сигналов приводят к апоптозу потенциально опасных мутировавших клеток [12]. Для того чтобы справиться с разными повреждениями ДНК, задействовано несколько путей репарации ДНК, и они обычно происходят в рамках общей программы [13]. *BRCA1/2* — это белок, кодируемый основным онкогеном, ответственным за восприимчивость к раку молочной железы и яичников, который играет важную роль в системе гомологичной рекомбинации (HR), работая одновременно с несколькими ферментами для защиты генома от двойных разрывов цепи ДНК [14]. Мутации в гене *BRCA2* — негативный прогностический фактор, связанный с короткой выживаемостью без метастазов (short metastasis-free survival, MFS) и канцер-специфической выживаемостью (cancer-specific survival, CSS) у пациентов с мКРРПЖ [15].

В обзоре представлена информация о мутациях у пациентов, страдающих РПЖ, в генах *BRCA1/2*, которые

играют важную прогностическую роль в течении заболевания, а также имеют большое значение для идентификации наследственного рака и проведения генетического консультирования [16, 17].

Распространенность мутаций в генах *BRCA1/2* при РПЖ

Частота возникновения герминальных мутаций в генах DDR среди мужчин с метастатическим РПЖ колеблется от 11 до 33 %, что значительно выше, чем у мужчин с локализованным РПЖ [18]. В одном из исследований было выявлено, что 11 % из 692 пациентов с метастатическим РПЖ имеют наследственные мутации в 16 генах DDR [19]. Наиболее часто мутации выявлялись в генах *BRCA2* (5,3 %), затем *ATM* (1,6 %), *CHEK2* (1,9 %), *BRCA1* (0,9 %) и *RAD51* (0,4 %) [20, 21]. Частота мутаций не различалась в зависимости от семейного анамнеза РПЖ или возраста на момент постановки диагноза [22]. В результате секвенирования было выявлено, что 23 % из 150 биопсий мКРРПЖ имели мутации в генах DDR [23]. Мутации в гене *BRCA2* составляют 13 % образцов, в гене *ATM* — 7,3 %, *MSH2* — 2 %, *BRCA1*, *FANCA*, *MLH1* и *RAD51* — по 0,3 % [24].

Некоторые исследования показали, что геномный ландшафт мКРРПЖ отличается от локализованного РПЖ [25]. При анализе 680 первичных опухолей и 333 биопсий мКРРПЖ были идентифицированы дефекты зародышевых линий и/или соматические дефекты в генах DDR в 10 % первичных опухолей и 27 % метастатических образцов [26]. Различный молекулярный профиль при локализованном РПЖ и метастатическом поражении может быть прямым следствием эволюции опухоли или быть таковым после проведенной химиотерапии [27]. Однако небольшие субпопуляции вариантных клонов могут уже присутствовать в первичных опухолях и способны увеличиваться при развитии метастатического заболевания [28].

Полученные данные говорят о том, что выполнение биопсии предстательной железы может быть необходимым для определения пациентов с мутациями в генах DDR, что позволит избежать повторных биопсий метастатических поражений, которые потенциально опасны и требуют больших затрат времени на их проведение [29, 30].

Клинические последствия мутаций в генах *BRCA1/2* при раке предстательной железы

РПЖ является клинически неоднородным заболеванием [31]. Пациенты могут по-разному отвечать на лечение, что ведет к различным клиническим результатам [32]. Сложившаяся клиническая изменчивость может отражать молекулярную гетерогенность [33]. Следовательно, молекулярное профилирование может иметь существенное трансляционное значение, позволяя отличать пациентов с вялотекущим течением РПЖ от пациентов со смертельным исходом [34]. В нескольких клинических исследованиях рассматривалась прогностическая роль мутаций в генах *BRCA1/2* при локализованном РПЖ и у мужчин с мКРРПЖ, получающих

стандартную терапию [35]. В ретроспективном исследовании мутации в генах *BRCA1/2* коррелировали с более высоким баллом по шкале Глисона, поражением лимфатических узлов, метастатическим поражением и стадией T3/4 [36]. Мутации в гене *BRCA2* являлись независимым прогностическим фактором, который был связан с худшими результатами проведенного лечения [37]. При локализованном РПЖ 5-летняя канцер-специфическая выживаемость (CSS) и короткая выживаемость без метастазов (MFS) были значительно меньше у носителей мутаций в гене *BRCA2*, чем у пациентов с отсутствием данной мутации (82 % против 96 % и 77 % против 93 % соответственно) [38, 39]. Учитывая противоречивые результаты, продолжаются исследования по изучению влияния мутаций в гене *BRCA2* на исход заболевания у пациентов с мКРППЖ, получавших стандартное лечение [40].

Все проведенные исследования предполагают, что выбор терапии первой линии может повлиять на исход заболевания у мужчин с мутациями в гене *BRCA2* и также подтвердить роль *BRCA2* как прогностического биомаркера для выбора терапии первой линии у пациентов с мКРППЖ.

Актуальность тестирования герминальных мутаций и генетического консультирования

Высокая частота распространенности мутаций в генах DDR и большое клиническое значение их прогностической роли привели к тому, что в международных руководствах были внедрены рекомендации по генетическому тестированию [41]. В настоящее время рекомендовано тестировать всех пациентов с любым метастатическим РПЖ, а также всех пациентов с положительным семейным анамнезом РПЖ или пациентов с наследственным синдромом рака молочной железы и яичников (НВОС) либо с синдромом Линча [42]. При метастатическом РПЖ необходимо проводить тестирование герминальных и соматических мутаций, а также использовать большие панели генов, но приоритетным является определение мутаций в клинически значимых генах, таких как *BRCA2*, *BRCA1*, и генах репарации ДНК [43]. Кроме того, если в генах *BRCA2* или *BRCA1* идентифицированы соматические мутации, анализ герминальных мутаций проводится для определения последствий для всех родственных членов семьи [44]. Пациентам с неметастатическим РПЖ предлагается использовать тестирование, которое состоит из начального тестирования приоритетных генов с последующим расширенным тестированием, с особым акцентом на анализе мутаций в гене *BRCA2* для персонализации стратегии активного наблюдения [45]. Также рекомендовано проведение генетического тестирования (анализ соматических и герминальных мутаций) для пациентов с высоким, очень высоким риском, регионарным и метастатическим РПЖ или с положительным семейным анамнезом рака [46]. По рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) необходимо проведение скрининга герминальных мутаций для всех пациентов с метастатическим РПЖ и рассмотрение

возможности генетического тестирования у пациентов с локализованным РПЖ и семейным анамнезом, позволяющим предположить наследственную предрасположенность к раку [47].

Заключение

Несмотря на большое количество лекарственных препаратов для лечения пациентов с мКРППЖ, РПЖ остается летальным заболеванием с плохим прогнозом. На данный момент молекулярно-генетическая гетерогенность заболевания имеет большую доказательную базу у множества пациентов. Генетическая характеристика больных с мКРППЖ должна интегрироваться в клинику для выбора пациентов, которые с большей вероятностью будут реагировать на таргетные агенты, что минимизирует возникновение токсичности от лекарственных препаратов. Многочисленные исследования подчеркивают, что *BRCA2* является независимым прогностическим фактором, связанным с более короткой канцер-специфической выживаемостью (CSS) у пациентов с мКРППЖ, а выбор препаратов для первой линии лечения может влиять на исход заболевания у носителей мутаций в гене *BRCA2*. Определение мутаций генов *BRCA2* позволит определить узкую, но чрезвычайно важную группу пациентов, которые могут иметь неблагоприятный прогноз течения заболевания. Возрастающая роль *BRCA2* подчеркивает важность выполнения генетического консультирования и мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с РПЖ. Как и в случае других видов онкологических заболеваний, индивидуальный подход к лечению таких пациентов является ведущим направлением в современной онкологии.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Fitzmaurice C., Allen C., Barber R.M., Barregard L., Bhutta A.Z., Brenner H., et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524–48. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688
- 2 Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
- 3 James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M., Dearnaley D., Spears M., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)01037-5
- 4 Gillissen S., Omlin A., Attard G., Bono J., Efstathiou E., Fizazi K., et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1589–604. DOI: 10.1093/annonc/mdv257
- 5 Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E., Budryk M., Stawicka M., et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):375–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7019
- 6 Mucci L.A., Hjelmberg J.B., Harris J.R., Czene K., Havelick D., Scheikeet T., et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic Countries. *JAMA.* 2016;315(1):68–76. DOI: 10.1001/jama.2015.17703

- 7 Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M., Schultz N., Lonigro R., Mosquera J-M., et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015;162(2):454. DOI: 10.1016/j.cell.2015.06.053
- 8 Kote-Jarai Z., Leongamornlert D., Saunders E., Tymrakiewicz M., Castro E., Mahmud N., et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;105(8):1230–4. DOI: 10.1038/bjc.2011.383
- 9 Eeles R., Goh C., Castro E., Bancroft E., Guy M., Olama A., et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2014;11(1):18–31. DOI: 10.1038/nrurol.2013.266
- 10 Reinhardt H.C., Yaffe M.B. Phospho-Ser/Thr-binding domains: navigating the cell cycle and DNA damage response. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14(9):563–80. DOI: 10.1038/nrm3640
- 11 Sáez G.T. DNA Injury and Repair Systems. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1902. DOI: 10.3390/ijms19071902
- 12 Reinhardt H.C., Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in aging and cancer. *Trends Genet*. 2012;28(3):128–36. DOI: 10.1016/j.tig.2011.12.002
- 13 Dietlein F., Thelen L., Reinhardt H.C. Cancer-specific defects in DNA repair pathways as targets for personalized therapeutic approaches. *Trends Genet*. 2014;30(8):326–39. DOI: 10.1016/j.tig.2014.06.003
- 14 Yu K., Shao Z. Initiation, evolution, phenotype and outcome of BRCA1 and BRCA2 mutation-associated breast cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):372–3. DOI: 10.1038/nrc3181-c1
- 15 Castro E., Goh C., Olmos D., Saunders E., Leongamornlert D., Tymrakiewicz M., et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748–57. DOI: 10.1200/jco.2012.43.1882
- 16 Antonarakis E.S., Lu C., Luber B., Liang C., Wang H., Chen Y., et al. Germline DNA repair gene mutations and outcomes in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line abiraterone and enzalutamide. *Eur Urol*. 2018;74(2):218–25. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.035
- 17 Mateo J., Carreira S., Sandhu S., Miranda S., Mossop H., Perez-Lopez R., et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *New Engl J Med*. 2015;373(18):1697–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1506859
- 18 Abeshouse A., Ahn J., Akbani R. Molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell*. 2015;163(4):1011–25. DOI: 10.1038/s41598-017-00872-8
- 19 Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., Sarkar N., Abida W., Beltran H., et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *New Engl J Med*. 2016;375(5):443–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144
- 20 Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M., Saunders E., Dadaev T., Castro E., et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2012;106:1697–701. DOI: 10.1038/bjc.2012.146
- 21 Cybulski C., Wokolorczyk D., Kluzniak W., Jakubowska A., Górski B., Gronwald J., et al. An inherited NBN mutation is associated with poor prognosis prostate cancer. *Br J Cancer*. 2013;108:461–8. DOI: 10.1038/bjc.2012.486
- 22 Lazzeri M., Lughezzani G. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 2016;70(4):703–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.039
- 23 Mersch J., Jackson M.A., Park M., Nebgen D., Peterson S., Singleton C., et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015;121:269–75. DOI: 10.1002/cncr.29041
- 24 Mayor S. Third of men with treatment resistant prostate cancer respond to drug that targets gene defect, study finds. *BMJ*. 2015;351:5783. DOI: 10.1136/bmj.h5783
- 25 Moran A., O'Hara C., Khan S., Shack L., Woodward E., Maher E.R., et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer*. 2012;11:235–42. DOI: 10.1007/s10689-011-9506-2
- 26 Mullane S.A., Van Allen E.M. Precision medicine for advanced prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2016;26(3):231–9. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000278
- 27 Nombela P., Lozano R., Aytes A., Mateo J., Olmos D., Castro E., et al. BRCA2 and other DDR genes in prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):352. DOI: 10.3390/cancers11030352
- 28 Castro E., Goh C., Leongamornlert D., Saunders E., Tymrakiewicz M., Dadaev T., et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68(2):186–93. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.022
- 29 Roy R., Chun J., Powell S.N. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(1):68–78. DOI: 10.1038/nrc3181
- 30 Zafeiriou Z., Bianchini D., Chandler R., Rescigno P., Yuan W., Carreira S., et al. Genomic analysis of three metastatic prostate cancer patients with exceptional responses to carboplatin indicating different types of DNA repair deficiency. *Eur Urol*. 2019;75(1):184–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.048
- 31 Annala M., Struss W.J., Warner E.W., Beja K., Vandekerckhove G., Wong A., et al. Treatment outcomes and tumor loss of heterozygosity in germline DNA repair-deficient prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;72(1):34–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.023
- 32 Young G.J., Harrison S., Turner E.L., Walsh E., Oliver S., Ben-Shlomo Y., et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing of men in UK general practice: a 10-year longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2017;7:e017729. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017729
- 33 Fachal L., Gomez-Caamano A., Celeiro-Munoz C., Peleteiro P., Blanco A., Carballo A., et al. BRCA1 mutations do not increase prostate cancer risk: results from a metaanalysis including new data. *Prostate*. 2011;71:1768–79. DOI: 10.1002/pros.21394
- 34 Laitman Y., Boker K.L., Lipshitz I., Weissglas-Volkov D., Litz-Philipsborn S., Schayek H., et al. Cancer risks in Jewish male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150:631–5. DOI: 10.1007/s10549-015-3340-4
- 35 Loeb L.A. Human cancers express a mutator phenotype: hypothesis, origin, and consequences. *Cancer Res*. 2016;76(8):2057–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0794
- 36 Giri V.N., Knudsen K.E., Kelly W.K., Cheng H., Cooney K., Cookson M., et al. Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia prostate cancer consensus conference 2019. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2798–811. DOI: 10.1200/JCO.20.00046
- 37 Carroll P.R., Parsons J.K., Andriole G., Bahnsen R.R., Castle E.P., Catalona W.J., et al. NCCN Guidelines Insights: prostate cancer early detection, version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5):509–19. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0060
- 38 Smith M.R., Sandhu S.K., Kelly W.K., Scher H.I., Efstathiou E., Lara P.N., et al. LBA50 — Pre-specified interim analysis of GALAHAD: a phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Ann Oncol*. 2019;30(5):884–5. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-20-0394
- 39 Parker C., Castro E., Fizazi K., Heidenreich A., Ost P., Procopio G., et al. On behalf of the ESMO guidelines committee, prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119–34. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011
- 40 Bancroft E.K., Page E.C., Castro E., Lilja H., Vickers A., Sjoberg D., et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol*. 2014;66(3):489–99. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.003
- 41 Draisma G., Boer R., Otto S.J., van der Crujssen I.W., Damhuis R.A., Schröder F.H., et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(12):868–78. DOI: 10.1093/jnci/95.12.868
- 42 Lecarpentier J., Silvestri V., Kuchenbaecker K.B., Barrowdale D., Dennis J., McGuffog L., et al. Prediction of breast and prostate cancer risks in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers using polygenic risk scores. *J Clin Oncol*. 2017;35:2240–50. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4935
- 43 Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J., D'Amico A.V., Davis B.J., Dorff T., et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):479–505. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0023
- 44 Giri V.N., Hegarty S.E., Hyatt C., O'Leary E., Garcia J., Knudsen K.E., et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate*. 2019;79(4):333–9. DOI: 10.1002/pros.23739
- 45 Abida W., Campbell D., Patnaik A. 846PDPreliminary results from the TRITON2 study of rucaparib in patients (pts) with DNA damage repair (DDR)-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): updated analyses. *Ann Oncol*. 2019;30(5):327–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz248.003
- 46 Schumacher F.R., Al Olama A.A., Berndt S.I., Benlloch S., Ahmed M., Saunders E., et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet*. 2018;50:928–36. DOI: 10.1038/s41588-018-0142-8
- 47 Hugosson J., Roobol M.J., Månsson M., Tammela T., Zappa M., Nelen V., et al. A 16-yr follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;76:43–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.009



К 70-летию академика Ш.Х. Ганцева

Основные направления научной, научно-организационной, педагогической и общественной деятельности академика Шамиля Ханафиевича Ганцева

19 апреля 2021 года исполняется 70 лет действительному члену (академику) Академии наук Республики Башкортостан, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации Шамилю Ханафиевичу Ганцеву.

Ш.Х. Ганцев — известный в Российской Федерации и за ее пределами ученый-онколог, внесший большой вклад в развитие хирургии и онкологии, медицинского образования и науки, а также гражданского общества. Общий врачебный стаж составляет 45 лет, из которых в течение 30 лет он заведует кафедрой онкологии Башкирского государственного медицинского университета. В течение 25 лет академик Ганцев был президентом Ассоциации онкологов Республики Башкортостан, им проведены несколько республиканских съездов и научных сессий онкологов республики. Принимая во внимание высокие научные результаты кафедры, имеющие большое прикладное значение, в 2012 году по его инициативе был организован НИИ онкологии Башкирского государственного медицинского университета.

Являясь сотрудником научно-образовательного учреждения и руководителем кафедры онкологии, Шамиль Ханафиевич уделяет большое внимание подготовке и переподготовке врачебных кадров, подготовке научных работников. Он автор первого в Российской Федерации электронного учебника онкологии (2000), автор и соавтор федерального учебника «Онкология» нескольких изданий (2004, 2006, 2010, 2013, 2018, 2019, 2020), который в 2018 году был переведен и издан на казахском языке; «Руководства к практическим занятиям по онкологии» (2007, 2009), соавтор атласа онкологии

(2008) и др. В 2019 году на средства гранта РФФИ был издан атлас «Лимфатический узел и его микроокружение» (издательство «МИА», Москва), а в 2020 году вышел в свет атлас на английском языке Atlas of Lymphatic System in Cancer (издательство Springer Nature, Хам, Швейцария), куда вошли результаты уникальных исследований в области онколимфологии. Заслуги академика Ш.Х. Ганцева в области образования были отмечены Государственной премией Республики Башкортостан в области науки и техники за научное обоснование и создание электронного обучающе-контролирующего комплекса (2009).

Академик Ш.Х. Ганцев является экспертом Российской академии наук, уделяет большое внимание научным исследованиям. Им создана научная школа онкологов-клиницистов и экспериментаторов, одна из наиболее авторитетных в Российской Федерации. Под его руководством и при его консультации защищено 18 докторских и 132 кандидатские диссертации. Среди его учеников онкологи Германии, Казахстана, городов РФ (Уфа, Москва, Казань, Тюмень, Челябинск, Екатеринбург, Стерлитамак, Назрань и др.). Общее количество научных публикаций более 1000, среди которых монографии, статьи, тезисы, публикации в зарубежных изданиях. Он автор и соавтор более 70 патентов. На протяжении 15 лет он являлся председателем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций. Это был единственный диссертационный совет, открытый в вузах России.

Шамиль Ханафиевич Ганцев входит в состав редакционных коллегий зарубежных медицинских журналов, в том числе Biomedicine&Pharmacotherapy (Elsevier,

France) (до 2019 г.), Oncology Research (Cognizant Communication Corporation, USA), ведущих отечественных научных журналов («Российский онкологический журнал», «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», «Практическая онкология» и др.).

Научные проекты академика Ш.Х. Ганцева обогатили отечественную и мировую медицинскую науку (теория метастазирования рака, впервые описанный феномен нелимфогенеза, лимфогенная теория развития перитонеального канцероматоза и др.). Он активно развивает международную коллаборацию, им установлены научные контакты с представителями научных сообществ Швеции, Германии, Италии, Японии, Латвии и др. За большие заслуги перед отечественной наукой Ш.Х. Ганцеву присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РБ», «Заслуженный деятель науки РФ», он награжден орденом Почета (2008) и орденом Салавата Юлаева (2017). Шамиль Ханафиевич является лауреатом премии имени Г.Х. Кудоярова в области медицинских наук, входит в топ-50 лекторов России по рейтингу общества «Знание» по всем научным направлениям. В 2008 году награжден дипломом Российского фонда паллиативной помощи «За создание научной школы». Академик Ш.Х. Ганцев является многократным резидентом «Сколково» (руководитель

проектов по диагностике и лечению рака, нового метода гемостаза и др.).

Шамиль Ханафиевич Ганцев занимается большой общественной работой, был членом Общественной палаты Республики Башкортостан двух составов и членом Общественной палаты Российской Федерации. При его активном участии были представлены проекты ряда законов в Государственную Думу и Минздрав РФ. Он один из разработчиков Противораковой программы Республики Башкортостан. По результатам общественной деятельности была издана книга «Записки члена Общественной палаты: академика, врача, педагога».

Академик Ш.Х. Ганцев прекрасный семьянин, воспитал двоих детей, которые успешно продолжают семейные традиции: сын — врач-онколог, доктор медицинских наук, профессор К.Ш. Ганцев; дочь — кандидат медицинских наук, доцент Р.Ш. Ишмуратова.

Неуемная энергия, творческая активность, высочайший профессионализм и удивительная работоспособность снискали Шамилю Ханафиевичу признание в широких научных и общественных кругах.

Друзья, сотрудники, коллеги и ученики Шамиля Ханафиевича сердечно поздравляют его со славным юбилеем и желают ему новых больших свершений, крепкого здоровья, счастья и удачи!

ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >