



ISSN 2410-1893 (Online)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH'N PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 11

№ 2

2024

Москва

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Рецензируемый научно-практический журнал
«Исследования и практика в медицине» –
профессиональное медицинское издание, в котором пред-
ставлены результаты актуальных исследований в области
медицинских и медико-биологических наук.

Цель:

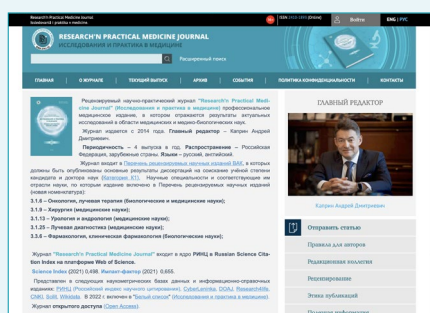
способствовать развитию медицины и внедрению достиже-
ний в диагностике и лечении заболеваний онкологического
профиля в практику.

Задачи:

- Информирование о современных клинических исследованиях и дости-
жениях в медицине;
- Формирование междисциплинарного подхода для повышения эффек-
тивности лечения;
- Содействие обмену опытом и знаниями между специалистами.

Журнал принимает к публикации:

результаты оригинальных исследований, обзоры литературы, описание
клинических случаев.



www.rpmj.ru



Журнал с открытым доступом под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых
научных журналов и изданий для опубликования основных научных
результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и док-
тора наук по следующим научным специальностям и соответствующим
им отраслям науки:

- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.13 – Урология и андрология (медицинские науки)
- 3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Журнал «Исследования и практика в медицине» входит в ядро РИНЦ
в Russian Science Citation Index на платформе Web of Science и представ-
лен в следующих базах данных и информационно-справочных изданиях:
РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's Periodicals
Directory, ВИНТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Издатель: ООО «Квазар»

Адрес: 111401, Россия, Москва,
ул. 1-я Владимирская, д. 31, стр. 2
E-mail: info@rpmj.ru

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.

Учредители:

Каприн А. Д.
Костин А. А.
Казьменко Е. В.

Адрес редакции

Адрес: 125284, Россия, Москва,
2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: edition@rpmj.ru
Телефон: +7 (903) 547-04-62
Сайт: www.rpmj.ru
Для корреспонденции: 125459, Москва, а/я 27.

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

Опубликовано 03.06.2024



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн Андрей Дмитриевич,
академик РАН, д.м.н., проф.,
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России;
МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России;
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин Андрей Александрович,
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.,
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов»;
ФГБУ «НМИЦ радиологии»,
Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Александрова Лариса Митрофановна,
к.б.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

Калпинский Алексей Сергеевич,
к.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

Петров Леонид Олегович,
к.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Юрий Владимирович,
к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»;
МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

КОРРЕКТОР

Богданова Дина Петровна

ДИЗАЙНЕР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абрамов Алексей Юрьевич, д.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., доцент, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства здраво-
охранения Российской Федерации; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский
университет), Москва, Россия

Балыкова Лариса Александровна, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Националь-
ный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»,
Саранск, Россия

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северный государственный меди-
цинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Виксанович А. М., д.м.н., проф., Белградский университет, урологическая клиника,
Белград, Сербия

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая
больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Москов-
ский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский университет), Москва, Россия

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государ-
ственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченов-
ский университет); ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского»
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского»;
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Гудымович Виктор Григорьевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия

Дуданов Иван Петрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., СПб ГБУЗ «Городская Мариин-
ская больница»; ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский
университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО),
Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»,
Петрозаводск, Россия

Иванов Сергей Анатольевич, проф. РАН, д.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – фили-
ал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Рос-
сийской Федерации на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Неухаус Йохен, д.б.н., проф., Лейпцигский университет, Лейпциг, Германия

Нюшко Кирилл Михайлович, д.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ ра-
диологии» Минздрава России, Москва, Россия

Райенмюллер Райнер, д.м.н., Медицинский университет Грац, Грац, Австрия

Родин Сергей Алексеевич, к.б.н., отделение химии I Каролинского Института, Сток-
гольм, Швеция

Ромих Виктория Валериевна, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Ло-
паткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Рубцова Наталья Алефтиновна, д.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сальникова Любовь Ефимовна, д.б.н., ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вави-
лова РАН», Москва, Россия

Тулина Инна Андреевна, к.м.н., доцент, ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государ-
ственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченов-
ский университет), Москва, Россия

Шарафеев Айдар Зайтунович, д.м.н., доцент, проф., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)
федеральный университет», Казань, Россия; «Хадасса Медикал Москва», Москва, Россия

Хе Чжи, д.м.н., Национальный онкологический центр, Пекин, Китай

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., доцент, НИИ урологии и интервенционной
радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
Москва, Россия

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH'N PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

The peer-reviewed scientific and practical Journal «Research'n Practical Medicine Journal» (Issled. prakt. med.) is a professional medical publication that reflects the results of current research in the field of medical and biomedical sciences.

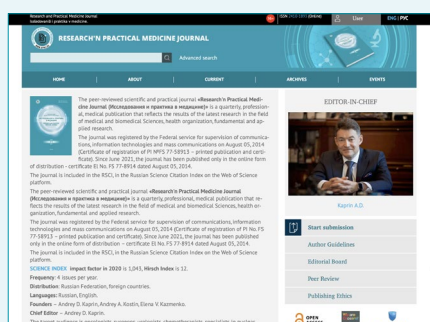
The Purpose of the Journal:

to facilitate the development of medicine and the implementation of achievements in the diagnosis and treatment of oncological diseases into practice.

Journal Goals:

- Keeping up to date with the newest clinical researches and achievements in medicine;
- Development of an interdisciplinary approach to improve the effectiveness of the treatment;
- Facilitating the exchange of experience and knowledge between specialists.

The following articles are accepted for publication: the results of original research, literature reviews, description of clinical cases.



www.rpmj.ru



Open Access Journal
Creative Commons Attribution 4.0 License.

The Journal is included in the list of peer-reviewed scientific Journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for the publication of the main scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following scientific specialties and their corresponding branches of science:

- 3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Biological sciences)
- 3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Medical sciences)
- 3.1.9 – Surgery (Medical sciences)
- 3.1.13 – Urology and andrology (Medical sciences)
- 3.1.25 – Radiation diagnostics (Medical sciences)
- 3.3.6 – Pharmacology, clinical pharmacology (Biological sciences)

Journal «Research'n Practical Medicine Journal» is included in the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Web of Science platform and is presented in the following databases and reference publications: RSCI (Russian Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory, All-Russian Institute Of Scientific And Technical Information, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Publisher: «Quasar» LLC

Address:
31/2, 1st Vladimirskaya str.,
Moscow 111401, Russia
E-mail: info@rpmj.ru

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Communications.
EL No. FS 77-58914, 05.08. 2014 online
Frequency: 4 issues per year.

Founders:

Andrey D. Kaprin
Andrey A. Kostin
Elena V. Kazmenko

Editorial office

Address:
3, 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russia
E-mail: edition@rpmj.ru
Phone: +7 (903) 547-04-62
www.rpmj.ru
For correspondence: 125459, Moscow, Post Office Box 27

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

Published 03.06.2024



EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation; P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre; Peoples' Friendship University of
Russia, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Peoples' Friendship University of Russia;
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow, Russia

EDITORS

Larisa M. Aleksandrova,
Cand. Sci. (Biology), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Aleksey S. Kalpinskiy,
Cand. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Cand. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical
Radiological Research Center – Branch of
the National Medical Research Radiological
Center, Obninsk, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuriy V. Samsonov,
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples'
Friendship University of Russia;
P. A. Hertsen Moscow Oncology Research
Institute – Branch of the National Medical
Research Radiological Centre, Moscow,
Russia

PROOFREADER

Dina P. Bogdanova

DESIGNER

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

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Med.), Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Guzal R. Abuzarova, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Larisa A. Balykova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Ivan P. Dudanov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Mariinsky Hospital; Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, Saint Petersburg, Russia; Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Petr V. Glybochko, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Med.), I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Victor G. Gudymovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Jie He, Dr. Sci. (Med.), National Cancer Center, Beijing, China

Sergei A. Ivanov, Prof. RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing Professional Education on the basis of the N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Jochen Neuhaus, Dr. Sci. (Biol.), Prof., University of Leipzig, Leipzig, Germany

Kirill M. Nyushko, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Rainer Rienmueller, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical University of Graz, Graz, Austria

Sergey A. Rodin, Cand. Sci. (Biol.), Department of Chemistry I Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Victoria V. Romikh, N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Natalia A. Rubtsova, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biol.), N. I. Vavilov Institute of General Genetics of the Russian Academy of Sciences Moscow, Russia

Aidar Z. Sharafiev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; "Hadassah Medical Moscow", Moscow, Russia

Inna A. Tulina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Valkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Aleksandar M. Vuksanovic, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Оригинальные статьи

Лучевая диагностика

Влияние предварительной гидратации пациентов на уровень физиологического накопления [^{18}F]ПСМА-1007 в мочевом пузыре при ПЭТ/КТ

Т. Л. Антонеvская, А. И. Халимон, О. В. Мухортова, М. М. Ходжибекова, А. И. Никифоруk, Д. Д. Зубков, Г. Ф. Хамадеева, Д. Ю. Ходакова, Т. Н. Лазутина, И. В. Пылова, А. В. Леонтьев, И. П. Асланиди..... 8

Онкология, лучевая терапия

Активность оксидативных процессов и состояние редокс-регулирующей системы в опухолевых тканях при раке кожи

И. А. Горошинская, Е. М. Франциянц, Н. И. Ларина, Ю. В. Пржедецкий, И. В. Каплиева, Л. А. Немашкалова, В. А. Бандовкина, В. В. Позднякова, В. Ю. Пржедецкая..... 22

Сравнительный анализ профиля циркулирующих микроРНК в плазме крови пациентов с глиальными опухолями мозга

Д. Ю. Гвалдин, Н. А. Петрусенко, Э. Е. Росторгуев, С. Н. Димитриади, С. Э. Кавицкий, Н. Н. Тимошкина..... 36

Тиреоидный статус у пациентов на ранних стадиях рака различной локализации

В. А. Бандовкина, Е. М. Франциянц, А. М. Салатова, М. А. Енгибарян, В. Л. Волкова, Н. Д. Черярина 46

Обмен опытом

Предикторная модель определения показаний к автоматизированному 3D УЗИ для скрининга женщин с низким риском развития опухолей молочной железы

А. Э. Гаранина, А. В. Холин 57

Влияние внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на результат хирургического лечения при раке яичников с перитонеальным канцероматозом

А. С. Дзасохов, А. А. Костин, В. Л. Астахов, А. В. Туриев, А. Д. Усков, М. А. Андреева 69

Обзор

Роль иммунотерапии в лечении меланомы кожи: современный взгляд на проблему

П. С. Масаева 81

Клиническое наблюдение

Первично-множественный рак в практике онкоуролога

М. Д. Тер-Ованесов, Д. М. Ягудаев, А. А. Грицкевич, Е. В. Аниканова, К. И. Медведев..... 89

Original articles

Radiodiagnosis

- The impact of preliminary patient hydration on physiological [¹⁸F]PSMA-1007 uptake in the urinary bladder on PET/CT
T. L. Antonevskaya, A. I. Khalimon, O. V. Mukhortova, M. M. Khodzhibekova, A. I. Nikiforuk, D. D. Zubkov, G. F. Khamadeeva, D. Yu. Khodakova, T. N. Lazutina, I. V. Pylova, A. V. Leontyev, I. P. Aslanidi 8

Oncology, radiotherapy

- Activity of oxidative processes and the state of the redox regulating system in tumor tissue in skin cancer
I. A. Goroshinskaya, E. M. Frantsiyants, N. I. Larina, Yu. V. Przhedetskiy, I. V. Kaplieva, L. A. Nemashkalova, V. A. Bandovkina, V. V. Pozdnyakova, V. Yu. Przhedetskaya 22
- Comparative analysis of the profile of circulating microRNAs in the blood plasma of patients with gliomas
D. Yu. Gvaldin, N. A. Petrusenko, E. E. Rostorguev, S. N. Dimitriadi, S. E. Kavitskiy, N. N. Timoshkina 36
- Thyroid status in patients with early stages of cancer of various localization
V. A. Bandovkina, E. M. Frantsiyants, A. M. Salatova, M. A. Engibaryan, V. L. Volkova, N. D. Cheryarina 46

Experience exchange

- Predictive model for determining the indications for automated 3D ultrasound for screening patients at low risk of developing breast tumors
A. E. Garanina, A. V. Kholin 57
- The effect of pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy on the surgical treatment outcomes of ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis
A. S. Dzasochov, A. A. Kostin, V. L. Astashov, A. B. Turiev, A. D. Uskov, M. A. Andreeva 69

Review

- The role of immunotherapy in the treatment of skin melanoma: a contemporary perspective
P. S. Masaeva 81

Clinical case report

- Primary multiple cancer in practice of urological oncologist
M. D. Ter-Ovanesov, D. M. Yagudaev, A. A. Gritskevich, E. V. Anikanova, K. I. Medvedev 89



3.1.25. Лучевая диагностика
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Влияние предварительной гидратации пациентов на уровень физиологического накопления [¹⁸F]ПСМА-1007 в мочевом пузыре при ПЭТ/КТ

Т. Л. Антонеvская¹, А. И. Халимон¹, О. В. Мухортова², М. М. Ходжибекова¹,
А. И. Никифоров¹, Д. Д. Зубков², Г. Ф. Хамадеева¹, Д. Ю. Ходакова¹, Т. Н. Лазутина¹,
И. В. Пылова¹, А. В. Леонтьев¹, И. П. Асланиди²

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ radionuclidnoe.otdelenie@yandex.ru

Аннотация

На сегодняшний день одним из наиболее часто применяемых при позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) лигандов к простатспецифическому мембранному антигену (ПСМА), меченных фтором-18, является [¹⁸F]ПСМА-1007. В сравнении с другими клинически доступными ПСМА-радиолигандами, характеризующимися почечным клиренсом, [¹⁸F]ПСМА-1007 обладает преимущественно гепатобилиарной экскрецией. Это позволяет уменьшить количество неоднозначных результатов ПЭТ/КТ при визуализации малого таза у пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). Однако в клинической практике двух центров, в которых проводилось исследование, у части пациентов наблюдался достаточно высокий уровень накопления [¹⁸F]ПСМА-1007 в полости мочевого пузыря. Причины такого проявления фармакокинетики [¹⁸F]ПСМА-1007 не изучены.

Цель исследования. Изучить влияние гидратации пациентов в интервале между введением [¹⁸F]ПСМА-1007 и началом сканирования на уровень его физиологического накопления в полости мочевого пузыря.

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование были включены результаты ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ПСМА-1007 180 пациентов, обследованных по поводу РПЖ на различных этапах заболевания. Сканирование проводилось на трех моделях томографов: Discovery IQ Gen 2, производства GE HealthCare (США), Biograph 64 mCT и Biograph 64 TruePoint, производства Siemens Healthineers (Германия). Все пациенты были разделены на две группы – с гидратацией ($n = 95$, 53 %) и контрольную, без гидратации ($n = 85$, 47 %). Процедура гидратации проводилась пероральным ($n = 76$, 80 %) или парентеральным ($n = 19$, 20 %) способами. У всех пациентов проводилось измерение показателя SUVmean (Mean Standardized Uptake Value) в полости мочевого пузыря, а также расчет показателя TBRmean (Mean Target To Background Ratio), определяемого как отношение SUVmean в полости мочевого пузыря к SUVmean в правой ягодичной мышце, выбранной в качестве референсной зоны фонового накопления [¹⁸F]ПСМА-1007.

Результаты. При сравнительной оценке уровня накопления [¹⁸F]ПСМА-1007 в полости мочевого пузыря значения SUVmean и TBRmean у гидратированных пациентов были достоверно ниже, чем у пациентов из контрольной группы: 1,3 [0,8; 2,0] и 4,0 [2,3; 6,3] против 4,5 [2,7; 8,5] и 13,0 [7,7; 24,0], $p < 0,001$. Способ гидратации не имел существенного влияния ($p = 0,95$ для SUVmean и $p = 0,49$ для TBRmean). В группе гидратированных пациентов выявлены меньшие значения межквартильного размаха, как для SUVmean, так и TBRmean: 1,2 и 4,0 против 5,8 и 16,3.

Заключение. Гидратация пациентов в интервале между введением [¹⁸F]ПСМА-1007 и началом сканирования позволяет достоверно снизить уровень и вариабельность его физиологического накопления в мочевом пузыре.

Ключевые слова:

рак предстательной железы, простатспецифический мембранный антиген, ПЭТ/КТ, [¹⁸F]ПСМА-1007, гидратация, фармакокинетика, мочевой пузырь

Для цитирования: Антонеvская Т. Л., Халимон А. И., Мухортова О. В., Ходжибекова М. М., Никифоров А. И., Зубков Д. Д., Хамадеева Г. Ф., Ходакова Д. Ю., Лазутина Т. Н., Пылова И. В., Леонтьев А. В., Асланиди И. П. Влияние предварительной гидратации пациентов на уровень физиологического накопления [¹⁸F]ПСМА-1007 в мочевом пузыре при ПЭТ/КТ. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(2): 8–21.
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-1> EDN: EPWYYG

Для корреспонденции: Леонтьев Алексей Викторович – к.м.н., врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: radionuclidnoe.otdelenie@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>, SPIN: 1304–9218, AuthorID: 777476, Scopus Author ID: 57217022176

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Благодарности: авторы выражают благодарность Румянцеву Александру Сергеевичу, ведущему инженеру-радиохимику отдела ядерной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации за консультацию раздела статьи, посвященного радиохимии.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 23.04.2024; одобрена после рецензирования 13.05.2024; принята к публикации 20.05.2024.

© Антонеvская Т. Л., Халимон А. И., Мухортова О. В., Ходжибекова М. М., Никифоров А. И., Зубков Д. Д., Хамадеева Г. Ф., Ходакова Д. Ю., Лазутина Т. Н., Пылова И. В., Леонтьев А. В., Асланиди И. П., 2024

The impact of preliminary patient hydration on physiological [¹⁸F]PSMA-1007 uptake in the urinary bladder on PET/CT

T. L. Antonevskaya¹, A. I. Khalimon¹, O. V. Mukhortova², M. M. Khodzhbekova¹, A. I. Nikiforuk¹, D. D. Zubkov², G. F. Khamadeeva¹, D. Yu. Khodakova¹, T. N. Lazutina¹, I. V. Pylova¹, A. V. Leontyev^{1✉}, I. P. Aslanidi²

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

² A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

✉ radionuclidnoe.otdelenie@yandex.ru

Abstract

One of the most commonly used fluorine-18 labeled prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands in positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) is [¹⁸F]PSMA-1007. In comparison to other clinically available PSMA radioligands characterized by renal clearance, [¹⁸F]PSMA-1007 exhibits predominantly hepatobiliary excretion. It allows a better assessment of the pelvic area in patients with prostate cancer (PCa). Nevertheless, in our clinical practice, we routinely observed a notably high [¹⁸F]PSMA-1007 uptake in the urinary bladder. The underlying reasons for this phenomenon remain inadequately explored.

Purpose of the study. The purpose of this study was to assess the impact of preliminary hydration of patients on [¹⁸F]PSMA-1007 uptake in the urinary bladder.

Materials and methods. Prospective, multicenter, randomized controlled study included 180 patients with PCa who underwent [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT. Scans were performed using three different PET/CT-systems: GE Discovery IQ Gen 2 (USA), Siemens Biograph 64 mCT and Biograph 64 TruePoint (Germany). All patients were divided into two groups: the group with hydration ($n = 95$, 53 %), which included the subgroups of patients with oral ($n = 76$, 80 %) and intravenous ($n = 19$, 20 %) routes of hydration, and the control group with no hydration ($n = 85$, 47 %). [¹⁸F]PSMA-1007 uptake in the urinary bladder was quantified using SUVmean (Mean Standardized Uptake value), measured within a spherical VOI with a fixed volume of 2.5 cm³ delineating the bladder boundaries. Additionally, the TBRmean (Mean Target-to-Background Ratio), reflecting the ratio between urinary bladder and right gluteal muscles SUVmean.

Results. SUVmean and TBRmean in urinary bladder were significantly lower ($p < 0.001$) in the group with hydration compared to the control group, with the following values: 1.3 [0.8; 2.0] versus 4.5 [2.7; 8.5] for SUVmean and 4.0 [2.3; 6.3] versus 13.0 [7.7; 24.0] for TBRmean. There was no significant differences in SUVmean and TBRmean between the subgroups with oral and intravenous routes of hydration ($p = 0.95$ for SUVmean, $p = 0.49$ for TBRmean). Additionally, comparatively lower interquartile range (IQR) values for both SUVmean and TBRmean in the group with hydration were noted: 1.2 versus 5.8 for SUVmean, 4.0 versus 16.3 for TBRmean.

Conclusion. Preliminary hydration of patients in uptake period significantly reduces both the level and variability of [¹⁸F]PSMA-1007 uptake in the urinary bladder.

Keywords:

prostate cancer, prostate-specific membrane antigen, PET/CT, [¹⁸F]PSMA-1007, hydration, pharmacokinetics, bladder

For citation: Antonevskaya T. L., Khalimon A. I., Mukhortova O. V., Khodzhbekova M. M., Nikiforuk A. I., Zubkov D. D., Khamadeeva G. F., Khodakova D. Yu., Lazutina T. N., Pylova I. V., Leontyev A. V., Aslanidi I. P. The impact of preliminary patient hydration on physiological [¹⁸F]PSMA-1007 uptake in the urinary bladder on PET/CT. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(2): 8-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-1> EDN: EPWYYG

For correspondence: Aleksey V. Leontyev – Cand. Sci. (Medicine), MD, radiologist, Head at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Address: 3, 2nd Botkin passage, Moscow 125284, Russian Federation

E-mail: radionuclidnoe.otdelenie@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>, SPIN: 1304–9218, AuthorID: 777476, Scopus Author ID: 57217022176

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to Aleksandr S. Rumyantsev, a leading radiochemist engineer of the Nuclear Medicine Department of the A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery for consulting the section of the article devoted to radiochemistry.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 23.04.2024; approved after reviewing 13.05.2024; accepted for publication 20.05.2024.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин среднего и пожилого возраста и занимает второе место по частоте встречаемости и пятое среди причин смерти от онкологических заболеваний в мире [1]. В России РПЖ занимает второе место в структуре заболеваемости ЗНО среди мужского населения после опухолей трахеи, бронхов, легкого и является третьей ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний в данной группе пациентов [2].

В диагностике РПЖ широко применяются различные методики лучевой визуализации, в том числе позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). На сегодняшний день разработан и внедрен в клиническую практику целый ряд радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для ПЭТ при РПЖ. Ранее применялись метаболитические агенты, такие как радиомеченый холин и флуцикловин. Однако за последние 5–7 лет наибольшую популярность приобрели рецепторные РФЛП, а именно лиганды к простатспецифическому мембранному антигену (ПСАМ). Использование РФЛП этой группы позволило существенно повысить точность результатов ПЭТ/КТ [3–5]. ПЭТ/КТ с ПСАМ-радиолигандами была включена во многие руководства, как консенсусные, между ведущими профессиональными сообществами ядерной медицины, так и клинические, в качестве приоритетного или дополнительного инструмента визуализации РПЖ на различных этапах развития заболевания [6–11].

Традиционно применяемыми при ПЭТ ПСАМ-радиолигандами являются соединения с генераторным радионуклидом галлием-68, выступающим в качестве радиометки, в частности [⁶⁸Ga]Ga-ПСАМ-11, также известный как [⁶⁸Ga]Ga-ПСАМ-HBED-CC. Однако ряд физических и производственных ограничений ПСАМ-лигандов, меченных галлием-68, привел к разработке фторированных соединений, в которых используется широко применяемый в ПЭТ циклотронный радионуклид фтор-18 [12]. Одним из наиболее распространенных на сегодняшний день ПСАМ-лигандов, меченных фтором-18, является [¹⁸F]ПСАМ-1007, разработанный в 2016 г. в Хайдельберге (Германия) [13, 14]. Он представляет собой структурное производное тераностического лиганда ПСАМ-617, содержит тот же мотив Glu-urea-Lys для взаимодействия с каталитическим доменом S1' на ПСАМ и линкер на основе нафталина, который связывается с гидрофобным вспомогательным «карманом» S1. Основное отличие от ПСАМ-617 заключается в структуре фрагмента, несущего радиоактивную мет-

ку, в который добавлены две глутаминовые кислоты для имитации групп карбоновых кислот хелатора DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота) с целью сохранения полярности заряда, влияющего на клиренс [15]. В сравнении с другими клинически доступными ПСАМ-радиолигандами, характеризующимися почечным клиренсом, [¹⁸F]ПСАМ-1007 обладает преимущественно гепатобилиарной экскрецией. Это позволяет уменьшить количество как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов ПЭТ/КТ при визуализации малого таза у пациентов с РПЖ [16].

В январе 2023 г. Европейская ассоциация ядерной медицины (EANM) совместно с североамериканским Обществом ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI) опубликовали вторую версию методического руководства по проведению ПЭТ/КТ с ПСАМ-радиолигандами, согласно которому при подготовке пациентов к исследованию с [¹⁸F]ПСАМ-1007 предварительная гидратация не требуется (табл. 1) [17]. Однако в клинической практике двух центров, в которых проводилось данное исследование, у части пациентов наблюдался достаточно высокий уровень накопления [¹⁸F]ПСАМ-1007 в полости мочевого пузыря, что затрудняло визуализацию малого таза и потенциально могло приводить к снижению информативности ПЭТ/КТ. Некоторые зарубежные авторы публикуют аналогичные данные [18–21]. Причины такого рода изменений фармакокинетики [¹⁸F]ПСАМ-1007 не изучены. Allach Y. и соавт. высказали предположение о возможности применения методики предварительной гидратации пациентов перед ПЭТ/КТ для снижения концентрации [¹⁸F]ПСАМ-1007 в полости мочевого пузыря [21]. Однако публикации, посвященные этой тематике, отсутствуют как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Вышеперечисленное послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования – изучить влияние гидратации пациентов в интервале между введением [¹⁸F]ПСАМ-1007 и началом сканирования на уровень его физиологического накопления в полости мочевого пузыря.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В проспективное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование были включены результаты ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ПСАМ-1007 180 пациентов, обследованных в МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирур-

гии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России по поводу РПЖ на различных этапах развития заболевания. Средний возраст пациентов составил $69,4 \pm 8,1$ года.

У всех пациентов сканирование проводилось натощак, после не менее 6-часового периода голодания. [¹⁸F]ПСМА-1007 вводился внутривенно струйно из расчета 2,5–4 МБк на 1 кг массы тела пациента в зависимости от модели томографа, на котором выполнялось сканирование.

Исследование проводилось на трех моделях томографов: Discovery IQ Gen 2, производства GE HealthCare (США), Biograph 64 mCT и Biograph 64 TruePoint, производства Siemens Healthineers (Германия).

Все пациенты ($n = 180$) были разделены на две группы – с гидратацией ($n = 95$, 53 %) и контрольную, без гидратации ($n = 85$, 47 %). Процедура гидратации проводилась пероральным ($n = 76$, 80 %) или парентеральным ($n = 19$, 20 %) способами. Распределение пациентов из группы с гидратацией и контрольной группы в зависимости от модели томографа, на котором выполнялось сканирование, представлено в табл. 2.

При пероральном способе гидратации пациенты выпивали 1000–1500 мл негазированной питьевой воды в течение всего временного интервала между введением РФЛП и началом сканирования.

Таблица 1. Подготовка пациентов к ПЭТ/КТ с различными ПСМА-радиолигандами (вторая версия совместного методического руководства EANM и SNMMI, 2023 г.)

Table 1. Patients preparation for PET/CT with various PSMA radioligands (joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging version 2.0, 2023)

Параметр / Parameter	[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11	[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-I&T	[¹⁸ F]F-DCFPyL	[¹⁸ F]F-PSMA-1007	[¹⁸ F]F-rhPSMA-7.3
Активность / Activity	111–259 МБк (3–7 мКи) / 111–259 MBq (3–7 mCi)	111–259 МБк (3–7 мКи) / 111–259 MBq (3–7 mCi)	296–370 МБк (8–10 мКи) / 296–370 MBq (8–10 mCi)	210–280 МБк (3–4 МБк/кг) / 210–280 MBq (3–4 MBq/kg)	296 МБк (8 мКи) / 296 MBq (8 mCi)
Время накопления / Uptake time	60 мин. (допустимый диапазон: 50–100 мин) / 60 min (acceptable range: 50 to 100 min)	60 мин. (допустимый диапазон: 50–100 мин) / 60 min (acceptable range: 50 to 100 min)	60 мин. / 60 min	90–120 мин. / 90–120 min	60 мин. / 60 min
Гидратация* и/или фуросемид (20 мг в/в) / Consider hydration* and/or furosemide (20 mg intravenous)	Да / Yes	Да / Yes	Да / Yes	Нет / No	Нет / No

*Например, перорально 1 л воды за 1 ч до сканирования.

*e.g., oral intake of 1 L water 1 h prior to acquisition.

Таблица 2. Распределение пациентов из группы с гидратацией и контрольной группы в зависимости от модели томографа, на котором выполнялось сканирование ($n = 180$)

Table 2. Patients distribution from the hydrated group and the control group, depending on the scanner model ($n = 180$)

Группа пациентов / Patient group	Модель томографа / Scanner model			
	Discovery IQ Gen 2	Biograph 64 mCT	Biograph 64 TruePoint	Всего / Overall
Контрольная (без гидратации) / Control (without hydration)	35	28	22	85
С гидратацией / With hydration:	48	25	22	95
парентеральный способ / intravenous	19	–	–	19
пероральный способ / oral	29	25	22	76
Всего / Overall	83	53	44	180

Таблица 3. Параметры подготовки, сбора данных и реконструкции изображений в зависимости от модели томографа, на котором выполнялось сканирование
Table 3. Preparation parameters, scan parameters and data reconstruction depending on the scanner model

Параметр / Parameter	Модель томографа / Scanner model		
	Discovery IQ Gen 2	Biograph 64 mCT	Biograph 64 TruePoint
Параметры подготовки / Preparation parameters			
Расчет вводимой активности, МБк/кг / Activity calculation, MBk/kg	4	3	2,5
Временной интервал между введением РФЛП и началом сканирования, мин / Uptake time, min	90	90	90
Параметры сбора данных ПЭТ / PET scan parameters			
Время измерения эмиссии, мин/одно положения стола / Scan time, min/ table position	3	3	3
Перекрытие положений стола, % / Table overlapping, %	19	50	50
Область сканирования / Scan range	От теменной области до средней трети бедра / From the parietal region to the middle third of the thigh		
Параметры реконструкции данных ПЭТ / PET data reconstruction			
Алгоритм реконструкции / Reconstruction algorithm	BSREM (Q.Clear)	3D-OSEM	2D-OSEM
ToF/PSF	PSF	ToF+PSF	PSF
Количество итераций/подмножеств / Number of iterations/subsets	–	2/21	2/14
Ширина на полумаксимуме сглаживающего фильтра Гаусса, мм / Full width at half maximum of the Gaussian filter, mm	–	5,0	5,0
Параметр β / β value	400	–	–
Матрица изображения, пиксель / Image matrix, pixel	256 × 256	200 × 200	168 × 168
Размер вокселя, мм / Voxel size, mm	2,73/2,73/3,26	4,07/4,07/5,00	4,07/4,07/5,00
Параметры сбора данных КТ / CT scan parameters			
Напряжение на трубке, кВ / Tube voltage, kV	120	120	120
Referent mAs CARE Dose4D	–	170	170
Коллимация, мм / Collimation, mm	16 × 1,25	16 × 1,2	24 × 1,2
Коэффициент шума / Noise index	19	–	–
Диапазон mA / mA range	50–200	–	–
Параметры реконструкции данных КТ / CT data reconstruction			
Фильтр реконструкции (Kernel) / Reconstruction Filter (Kernel)	STD	B30f	B31f
Толщина среза, мм / Slice thickness, mm	1,25	3,0	3,0
Инкремент, мм / Slice increment, mm	1,25	2,7	3,0

При парентеральной гидратации непосредственно после введения РФЛП в течение 60 мин. пациентам проводилась внутривенная инфузия 1000 мл изотонического раствора хлорида натрия. С целью ускорения диуреза за 15 мин. до начала сканирования пациентам из группы с парентеральной гидратацией внутривенно болюсно вводился раствор 10 мг фуросемида. Пациенты из группы с гидратацией не должны были предварительно опорожнять мочевой пузырь в течение всего временного интервала между введением РФЛП и началом сканирования. Пациенты из контрольной группы могли опорожнять мочевой пузырь без ограничений. У всех пациентов сканирование выполнялось через 90 мин. после введения [¹⁸F]ПСМА-1007 с обязательным опорожнением мочевого пузыря непосредственно перед укладкой на стол томографа.

Параметры подготовки, сбора данных и реконструкции изображений в зависимости от модели томографа, на котором выполнялось сканирование, представлены в табл. 3. Коррекция эмиссионных данных на ослабление аннигиляционного излучения окружающими тканями осуществлялась с использованием данных бесконтрастной КТ.

Анализ результатов сканирования проводился на специализированной рабочей станции с использованием пакета программного обеспечения SyngoVia версии 10.1.1.207, производства Siemens Healthineers (Германия) в приложении MM Oncology.

У всех пациентов проводилось измерение уровня накопления [¹⁸F]ПСМА-1007 в полости мочевого пузыря с определением показателя SUVmean (англ. Mean Standardized Uptake Value – среднее стандартизованное значение накопления), который рассчитывался автоматически в объемной области интереса сферической формы и фиксированного объема 2,5 см³, не выходящей за границы органа. Дополнительно у всех пациентов рассчитывался показатель TBRmean (англ. Target-to-Background Ratio – отношение «очаг/фон»), который позволял минимизировать влияние на результаты измерений различий в параметрах реконструкции данных ПЭТ на используемых моделях томографов. Расчет показателя TBRmean производился вручную как отношение ранее полученного значения SUVmean в полости мочевого пузыря к значению SUVmean в правой средней ягодичной мышце, измеренному в объемной области интереса сферической формы и фиксированного объема 5 см³. Нормализация показателя SUVmean проводилась на безжировую массу тела.

Дополнительно изучалось влияние способа гидратации (перорального и парентерального) на уровень накопления [¹⁸F]ПСМА-1007 в полости мочевого пузыря на основании данных, полученных на Discovery IQ 2 Gen.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 и Microsoft Office Excel 2019. Оценивалась достоверность различия показателей SUVmean в полости мочевого пузыря и TBRmean у пациентов из группы с гидратацией и контрольной группы, а также с различными способами гидратации. Для этого выборки значений SUVmean и TBRmean, ранжированные в зависимости от группы пациентов, модели томографа и способа гидратации, проверялись на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка. Значения SUVmean и TBRmean во всех выборках имели распределение, отличающееся от нормального. В связи с этим был использован метод непараметрического анализа – U-критерий Манна – Уитни. Результаты представлены в виде Me [Q0,25; Q0,75], где Me – медиана, Q0,25 – значения 25-го, Q0,75 – 75-го перцентилей. Различия принимались за достоверные при уровне значимости $p < 0,001$. Для графического отображения полученных результатов были использованы диаграммы размаха.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнительной оценке уровня накопления [¹⁸F]ПСМА-1007 в полости мочевого пузыря значения SUVmean и TBRmean у гидратированных пациентов были достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов из контрольной группы (табл. 4, рис. 1, рис. 2), и составили: в общей выборке – 1,3 [0,8; 2,0] против 4,5 [2,7; 8,5] для SUVmean и 4,0 [2,3; 6,3] против 13,0 [7,7; 24,0] для TBRmean; на Discovery IQ Gen2 – 1,6 [1,2; 2,0] против 4,2 [2,4; 12,0] для SUVmean и 4,7 [3,4; 6,5] против 11,0 [7,3; 38,8] для TBRmean; на Biograph 64 mCT – 1,1 [0,6; 1,9] против 5,5 [3,6; 9,8] для SUVmean и 2,8 [1,5; 5,5] против 13,3 [8,8; 24,0] для TBRmean; на Biograph 64 TruePoint – 1,0 [0,6; 1,5] против 3,5 [2,9; 7,7] для SUVmean и 2,8 [2,0; 5,0] против 11,8 [7,3; 19,3] для TBRmean.

Выявлены меньшие значения межквартильного размаха (IQR, англ. Interquartile range) для показателей SUVmean и TBRmean в группе гидратированных пациентов в сравнении с контрольной группой (рис. 1, рис. 2): в общей выборке (1,2 против 5,8 для SUVmean и 4,0 против 16,3 для TBRmean), на Discovery IQ Gen2 (0,8 против 9,6 для SUVmean и 3,1 против 31,5 для TBRmean), на Biograph 64 mCT (1,3 против 6,2 для SUVmean и 4,0 против 15,2 для TBRmean), на Biograph 64 TruePoint (0,9 против 4,8 для SUVmean и 3,0 против 12,0 для TBRmean).

При оценке влияния способа гидратации (парентерального или перорального) на уровень накопления [¹⁸F]ПСМА-1007 в полости мочевого пузыря значимых различий выявлено не было – $p = 0,95$ для

SUVmean и $p = 0,49$ для TBRmean (табл. 4, рис. 3). Однако стоит отметить меньшие значения IQR как для SUVmean, так и для TBRmean в группе пациентов с парентеральным способом гидратации в сравнении с группой пероральной гидратации (0,8 против 1,0 для SUVmean и 2,7 против 3,0 для TBRmean).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы наблюдается рост числа публикаций, посвященных применению ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ПСМА-1007, однако лишь единичные авторы уделяют внимание проблеме спонтанной повышенной экскреции этого РФЛП с мочой. Так, Dang J. и соавт. в своем ретроспективном исследовании, выполненном на группе из 263 пациентов с РПЖ, не обнаружили корреляционной связи между уровнем накопления [¹⁸F]ПСМА-1007 в мочевом пузыре и такими факторами, как индивидуальные характеристики пациентов (рост, вес, возраст, лабораторные показатели) и опухолевого процесса (балл по шкале Глисона, наличие метастазов, проведенное лечение), вводимая активность РФЛП, временной интервал между инъекцией и началом сканирования, а также физио-

логическое и патологическое распределение РФЛП в различных органах [20]. Однако, Allach Y. и соавт. в ретроспективном исследовании, выполненном с аналогичной целью на группе из 344 пациентов, отметили более высокие значения SUVmax в полости мочевого пузыря у пациентов с его небольшим объемом и отсутствие корреляции с другими анализируемыми факторами [21]. При оценке возможных причин вышеописанного изменения фармакокинетики [¹⁸F]ПСМА-1007 авторам представляется сомнительной его связь с радиолизом ввиду того, что в наблюдениях отсутствует неспецифическое повышенное накопление радиометки в костях – признак дефторирования соединения. Потенциальной причиной, по их мнению, может выступать низкая молярная активность (A_m), которая определяется как отношение активности радионуклида, присутствующего в РФЛП в заявленной химической форме основного соединения, к количеству этого соединения, выраженному в молях. Снижение A_m может быть обусловлено различными причинами, в том числе связанными с наличием в готовом растворе соединений с нерадиоактивным изотопом, а также немеченых остатков прекурсора. Соблюдение параметров реакции синтеза и использование

Таблица 4. Уровни накопления [¹⁸F]ПСМА-1007 в полости мочевого пузыря у пациентов из контрольной группы и группы с гидратацией в общей выборке и в зависимости от модели томографа, на котором выполнялось сканирование
Table 4. Levels of [¹⁸F]PSMA-1007 uptake in the urinary bladder in patients from the control group and the hydrated group in the general sample and depending on the scanner model

Модель томографа / Scanner model	Группа пациентов / Patient group	Количество, n (%) / Number, n (%)	Me SUVmean [Q0,25; Q0,75]	Me TBRmean [Q0,25; Q0,75]
Bce / Overall	Контрольная / Control	85 (47,2)	4,5 [2,7; 8,5]	13,0 [7,7; 24,0]
	С гидратацией / With hydration	95 (52,8)	1,3 [0,8; 2,0]	4,0 [2,3; 6,3]
			$p < 0,001$	$p < 0,001$
Discovery IQ Gen 2	Контрольная / Control	35 (19,4)	4,2 [2,4; 12,0]	11,0 [7,3; 38,8]
	С гидратацией / With hydration	48 (26,7)	1,6 [1,2; 2,0]	4,7 [3,4; 6,5]
			$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Парентеральный способ / Intravenous	19 (10,6)	1,6 [1,2; 2,0]	4,7 [4,0; 6,7]
	Пероральный способ / Oral	29 (16,1)	1,7 [1,2; 2,2]	4,7 [3,3; 6,3]
			$p = 0,95$	$p = 0,49$
Biograph 64 mCT	Контрольная / Control	28 (15,6)	5,5 [3,6; 9,8]	13,3 [8,8; 24,0]
	С гидратацией / With hydration	25 (13,9)	1,1 [0,6; 1,9]	2,8 [1,5; 5,5]
			$p < 0,001$	$p < 0,001$
Biograph 64 TruePoint	Контрольная / Control	22 (12,2)	3,5 [2,9; 7,7]	11,8 [7,3; 19,3]
	С гидратацией / With hydration	22 (12,2)	1,0 [0,6; 1,5]	2,8 [2,0; 5,0]
			$p < 0,001$	$p < 0,001$

прекурсоров высокой чистоты для получения максимального выхода и высокого качества маркированного соединения, а также обеспечение процедур очищения, направленных на снижение уровня примесей и неотреагировавших компонентов, являются основой получения высоких A_m при производстве РФЛП [22].

Влияние A_m на биораспределение ПСМА-радиолигандов освещено в публикациях различных авторов. Так Soeda F. и соавт. в своем исследовании на мышах выявили зависимость уровня патологического

и физиологического накопления [^{18}F]ПСМА-1007 от его A_m . Авторы показали, что уменьшение A_m приводило к снижению уровня накопления РФЛП как в опухолевых очагах, так и в слюнных железах и почках, в то время как его экскреция с мочой увеличивалась [23]. Кроме того, по мнению ряда авторов, интенсивное накопление ПСМА-радиолигандов в почках обусловлено не только физиологической гиперэкспрессией ПСМА в их проксимальных канальцах, уровень которой значительно ниже по сравне-

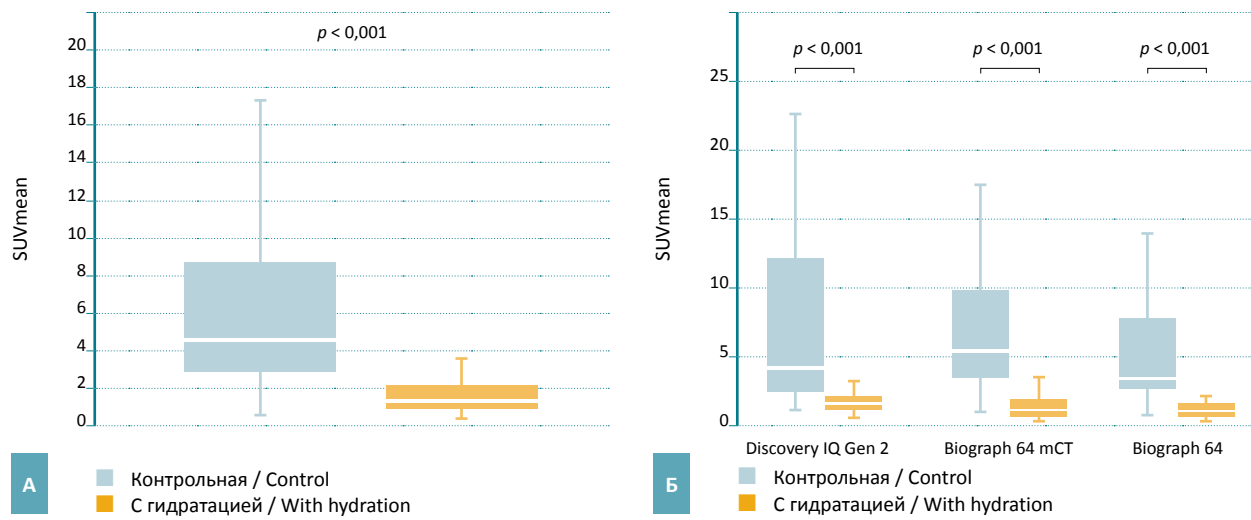


Рис. 1. Диаграммы размаха значений SUVmean в полости мочевого пузыря у пациентов из контрольной группы и группы с гидратацией А) на всех томографах Б) в зависимости от модели томографа.

Fig. 1. Box plots of SUVmean in the urinary bladder in patients from the control group and the hydrated group А) for all scanners Б) depending on the scanner model.

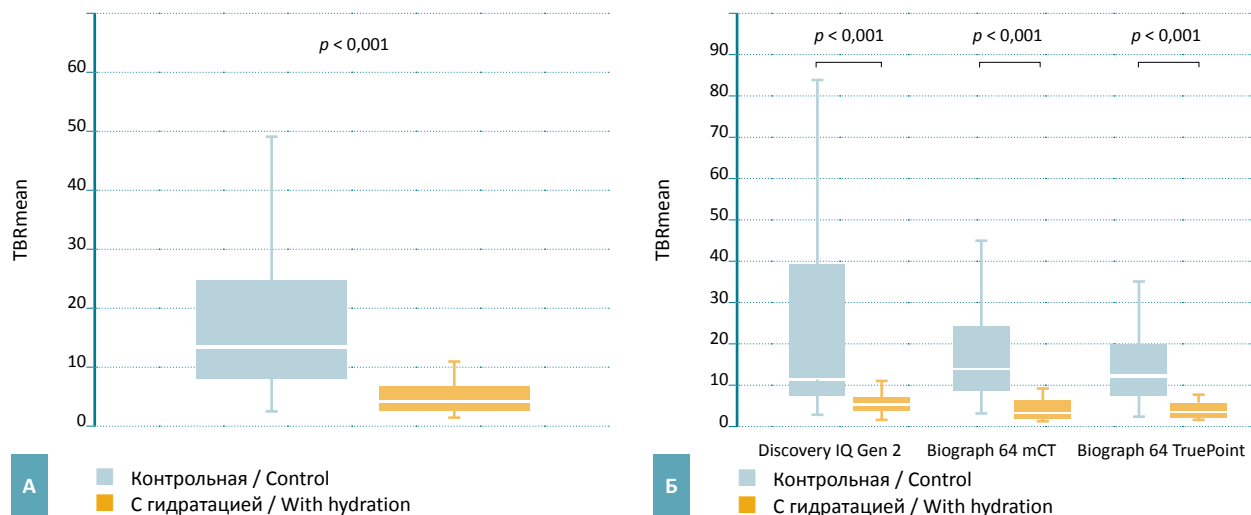


Рис. 2. Диаграммы размаха значений TBRmean для отношения «мочевой пузырь/средняя ягодичная мышца» у пациентов из контрольной группы и группы с гидратацией А) на всех томографах Б) в зависимости от модели томографа.

Fig. 2. Box plots of TBRmean values for the "bladder/gluteus medius" ratio in patients from the control group and the hydrated group А) for all scanners Б) depending on the scanner model.

нию с клеточной линией РПЖ LNCaP, но и мегалин/кубилин-опосредованной канальцевой реабсорбцией [24]. Мультилигандный комплекс мегалин/кубилин, образованный рецепторами-мусорщиками, на уровне проксимальных канальцев почек отвечает за реабсорбцию путем эндоцитоза различных белков, попавших в ультрафильтрат. Таким образом, повышенная экскреция [¹⁸F]ПСМА-1007 с мочой может быть обусловлена его недостаточной реабсорбцией

на фоне низкой A_m за счет наличия в растворе соединений с нерадиоактивными изотопами или немеченых остатков прекурсора, конкурентно связывающихся в проксимальных канальцах почек как с ПСМА, так и с рецепторным комплексом мегалин/кубилин.

Настоящее исследование является первым, посвященным оценке влияния гидратации пациентов на уровень физиологического накопления [¹⁸F]ПСМА-1007 в полости мочевого пузыря при

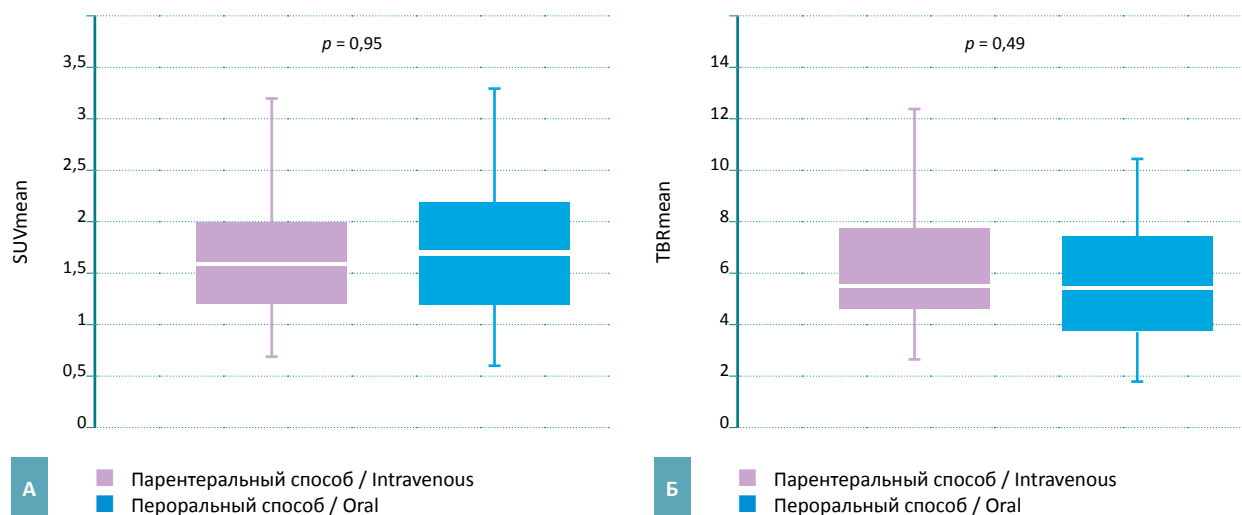


Рис. 3. Диаграммы размаха А) значений SUVmean в полости мочевого пузыря Б) значений TBRmean для отношения «мочевой пузырь/средняя ягодичная мышца» при парентеральном и пероральном способах гидратации.

Fig. 3. Box plots of A) SUVmean in the urinary bladder Б) TBRmean values for the "bladder/gluteus medius" ratio for intravenous and oral hydration methods.

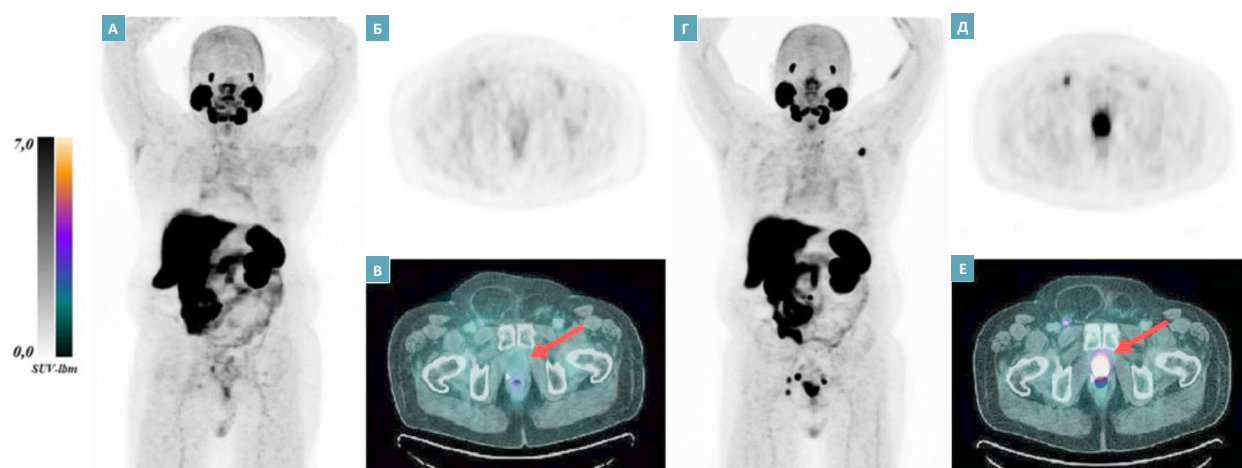


Рис. 4. ПЭТ/КТ с [¹⁸F]ПСМА-1007 у пациента с РПЖ. На изображениях МИР и аксиальных томограммах ПЭТ и ПЭТ/КТ отмечается снижение уровня накопления [¹⁸F]ПСМА-1007 в полости мочевого пузыря (стрелки) до фонового при исследовании, выполненном с пероральной гидратацией (А-В) в сравнении с исследованием, проведенным ранее без гидратации (Г-Е).

Fig. 4. [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT in a patient with PCa. On the MIP and axial PET and PET/CT images, a decrease in [¹⁸F]PSMA-1007 uptake in the urinary bladder (arrows) to the background level is noted in the study performed with oral hydration (A-B) compared to the study conducted earlier without hydration (Г-Е).

ПЭТ/КТ. Согласно полученным результатам, предварительная гидратация пациентов в интервале между введением [¹⁸F]ПСМА-1007 и началом сканирования приводила к достоверному снижению и лучшему контролю уровня накопления РФЛП в полости мочевого пузыря (рис. 4). Способ гидратации (пероральный или парентеральный) не оказывал существенное влияние на результаты. Преимуществами парентерального способа гидратации над пероральным является простота контроля объема и скорости гидратации, а также лучшая переносимость пациентами. К недостаткам парентерального способа можно отнести стоимость расходных материалов и трудозатраты со стороны среднего медицинского персонала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительная гидратация пациентов в интервале между введением [¹⁸F]ПСМА-1007 и началом сканирования позволяет достоверно снизить уровень и вариабельность его накопления в мочевом пузыре. Применение данного протокола подготовки может быть целесообразно при условии изменения фармакокинетики [¹⁸F]ПСМА-1007 в виде его спонтанной повышенной экскреции почками. Выбор способа гидратации (парентерального или перорального), учитывая отсутствие достоверных различий в полученных результатах, остается на усмотрение конкретного ПЭТ-центра.

Список источников

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588> Epub ahead of print.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 252 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf. Дата обращения: 16.05.2024.
3. Wang R, Shen G, Huang M, Tian R. The Diagnostic Role of 18F-Choline, 18F-Fluciclovine and 18F-PSMA PET/CT in the Detection of Prostate Cancer With Biochemical Recurrence: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Jun 17;11:684629. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.684629>
4. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan;41(1):11–20. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2525-5>
5. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou P, Pfannenberger C, la Fougère C. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jan;44(1):92–101. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3490-6>
6. Jadvar H, Calais J, Fanti S, Feng F, Greene KL, Gulley JL, et al. Appropriate Use Criteria for Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging. *J Nucl Med*. 2022 Jan;63(1):59–68. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263262>
7. Носов Д. А., Волкова М. И., Гладков О. А., Карабина Е. В., Крылов В. В., Матвеев В. Б., и др. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-1):607–626. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626>
8. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Cheng HH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 1.2022 – September 10, 2021. Доступно по: www.nccn.org/patients.
9. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31(9):1119–1134. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
10. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B, et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 10;38(17):1963–1996. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02757>
11. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243–262. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>
12. Sanchez-Crespo A. Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl Radiat Isot*. 2013 Jun;76:55–62. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.06.034>
13. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Apr;44(4):678–688. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3573-4>
14. Cardinale J, Schäfer M, Benešová M, Bauder-Wüst U, Leotta K, Eder M, et al. Preclinical Evaluation of 18F-PSMA-1007, a New Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand for Prostate Cancer Imaging. *J Nucl Med*. 2017 Mar;58(3):425–431. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.181768>

15. Giesel FL, Cardinale J, Schäfer M, Neels O, Benešová M, Mier W, et al. (18)F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Sep;43(10):1929–1930. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3447-9>
16. Rahbar K, Weckesser M, Ahmadzadehfard H, Schäfers M, Stegger L, Bögemann M. Advantage of 18F-PSMA-1007 over 68Ga-PSMA-11 PET imaging for differentiation of local recurrence vs. urinary tracer excretion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jun;45(6):1076–1077. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3952-0>
17. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci F, et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Apr;50(5):1466–1486. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06089-w>
18. Maisto C, Morisco A, de Marino R, Squame E, Porfidia V, D'Ambrosio L, et al. On site production of [18F]PSMA-1007 using different [18F]fluoride activities: practical, technical and economical impact. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2021 Oct 13;6(1):36. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00150-z>
19. Witkowska-Patena E, Giżewska A, Dziuk M, Miśko J, Budzyńska A, Wałęcka-Mazur A. Diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in biochemically relapsed patients with prostate cancer with PSA levels ≤ 2.0 ng/ml. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020 Jun;23(2):343–348. <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0194-6>
20. Dang J, Yao Y, Li Y, Tan X, Ye Z, Zhao Y, et al. An exploratory study of unexplained concentration of 18F-PSMA-1007 in the bladder for prostate cancer PET/CT imaging. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Aug 31;10:1238333. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1238333>
21. Allach Y, Banda A, van Gemert W, de Groot M, Derks Y, Schilham M, et al. An Explorative Study of the Incidental High Renal Excretion of [18F]PSMA-1007 for Prostate Cancer PET/CT Imaging. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 21;14(9):2076. <https://doi.org/10.3390/cancers14092076>
22. Luurtsema G, Pichler V, Bongarzone S, Seimille Y, Elsinga P, Gee A, Vercouillie J. EANM guideline for harmonisation on molar activity or specific activity of radiopharmaceuticals: impact on safety and imaging quality. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2021 Oct 9;6(1):34. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00149-6>
23. Soeda F, Watabe T, Naka S, Liu Y, Horitsugi G, Neels OC, et al. Impact of 18F-PSMA-1007 Uptake in Prostate Cancer Using Different Peptide Concentrations: Preclinical PET/CT Study on Mice. *J Nucl Med*. 2019 Nov;60(11):1594–1599. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.223479>
24. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002 Apr;3(4):256–266. <https://doi.org/10.1038/nrm778>

References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588> Epub ahead of print.
2. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 252 p. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlo-kachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf. Accessed: 16.05.2024.
3. Wang R, Shen G, Huang M, Tian R. The Diagnostic Role of 18F-Choline, 18F-Fluciclovine and 18F-PSMA PET/CT in the Detection of Prostate Cancer With Biochemical Recurrence: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021 Jun 17;11:684629. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.684629>
4. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan;41(1):11–20. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2525-5>
5. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, Pfannenberger C, la Fougère C. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jan;44(1):92–101. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3490-6>
6. Jadvar H, Calais J, Fanti S, Feng F, Greene KL, Gulley JL, et al. Appropriate Use Criteria for Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging. *J Nucl Med*. 2022 Jan;63(1):59–68. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263262>
7. Nosov DA, Volkova MI, Gladkov OA, Karabina EV, Krylov VV, Matveev VB, et al. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. Malignant tumours. 2022;12(3s2-1):607–626. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626>
8. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Cheng HH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 1.2022 – September 10, 2021. Available at: www.nccn.org/patients.
9. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Sep;31(9):1119–1134. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>

10. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B, et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 10;38(17):1963–1996. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02757>
11. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243–262. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>
12. Sanchez-Crespo A. Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl Radiat Isot*. 2013 Jun;76:55–62. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.06.034>
13. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Apr;44(4):678–688. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3573-4>
14. Cardinale J, Schäfer M, Benešová M, Bauder-Wüst U, Leotta K, Eder M, et al. Preclinical Evaluation of 18F-PSMA-1007, a New Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand for Prostate Cancer Imaging. *J Nucl Med*. 2017 Mar;58(3):425–431. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.181768>
15. Giesel FL, Cardinale J, Schäfer M, Neels O, Benešová M, Mier W, et al. (18)F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Sep;43(10):1929–1930. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3447-9>
16. Rahbar K, Weckesser M, Ahmadzadehfard H, Schäfers M, Stegger L, Bögemann M. Advantage of 18F-PSMA-1007 over 68Ga-PSMA-11 PET imaging for differentiation of local recurrence vs. urinary tracer excretion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jun;45(6):1076–1077. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3952-0>
17. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci F, et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 Apr;50(5):1466–1486. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06089-w>
18. Maisto C, Morisco A, de Marino R, Squame E, Porfidia V, D'Ambrosio L, et al. On site production of [18F]PSMA-1007 using different [18F]fluoride activities: practical, technical and economical impact. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2021 Oct 13;6(1):36. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00150-z>
19. Witkowska-Patena E, Giżewska A, Dziuk M, Miśko J, Budzyńska A, Walęcka-Mazur A. Diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in biochemically relapsed patients with prostate cancer with PSA levels ≤ 2.0 ng/ml. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020 Jun;23(2):343–348. <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0194-6>
20. Dang J, Yao Y, Li Y, Tan X, Ye Z, Zhao Y, et al. An exploratory study of unexplained concentration of 18F-PSMA-1007 in the bladder for prostate cancer PET/CT imaging. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Aug 31;10:1238333. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1238333>
21. Allach Y, Banda A, van Gemert W, de Groot M, Derks Y, Schilham M, et al. An Explorative Study of the Incidental High Renal Excretion of [18F]PSMA-1007 for Prostate Cancer PET/CT Imaging. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 21;14(9):2076. <https://doi.org/10.3390/cancers14092076>
22. Luurtsema G, Pichler V, Bongarzoni S, Seimille Y, Elsinga P, Gee A, Vercouillie J. EANM guideline for harmonisation on molar activity or specific activity of radiopharmaceuticals: impact on safety and imaging quality. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2021 Oct 9;6(1):34. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00149-6>
23. Soeda F, Watabe T, Naka S, Liu Y, Horitsugi G, Neels OC, et al. Impact of 18F-PSMA-1007 Uptake in Prostate Cancer Using Different Peptide Concentrations: Preclinical PET/CT Study on Mice. *J Nucl Med*. 2019 Nov;60(11):1594–1599. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.223479>
24. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002 Apr;3(4):256–266. <https://doi.org/10.1038/nrm778>

Информация об авторах:

Антоневская Тамара Леонтьевна – врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1255-2991>, SPIN: 8460-2190, AuthorID: 1070662, Scopus Author ID: 57217016146

Халимон Александр Игоревич – врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>, SPIN: 9021-1697, AuthorID: 912184, Scopus Author ID: 57198882524

Мухортова Ольга Валентиновна – д.м.н., врач-радиолог, врач-рентгенолог, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7716-5896>, AuthorID: 594964, Scopus Author ID: 25924460500

Ходжибекова Малика Маратовна – д.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-5778>, SPIN: 3999-7304, AuthorID: 791109, Scopus Author ID: 55889616900

Никифорова Анастасия Игоревна – клинический ординатор отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2161-6232>

Зубков Дмитрий Дмитриевич – клинический ординатор кафедры лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7251-2422>

Хамадеева Гульнара Фаридовна – врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>, SPIN: 3334-8398, AuthorID: 1028537, Scopus Author ID: 57217015799

Ходакова Дарья Юрьевна – врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2920-0328>, SPIN: 7798-9594, AuthorID: 968973

Лазутина Татьяна Николаевна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>, SPIN: 6892-2882, AuthorID: 777519, Scopus Author ID: 57217016082

Пылова Ирина Валентиновна – к.м.н., врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>, SPIN: 8575-1437, AuthorID: 1039738, Scopus Author ID: 57217020028

Леонтьев Алексей Викторович ✉ – к.м.н., врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>, SPIN: 1304-9218, AuthorID: 777476, Scopus Author ID: 57217022176

Асланиди Ираклий Павлович – д.м.н., профессор, руководитель отдела ядерной диагностики, заместитель директора по научной работе Института кардиохирургии им. В. И. Бураковского ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6386-2378>, SPIN: 3693-4039, AuthorID: 91562, Scopus Author ID: 7801455871

Information about authors:

Tamara L. Antonevskaya – MD, radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1255-2991>, SPIN: 8460-2190, AuthorID: 1070662, Scopus Author ID: 57217016146

Aleksandr I. Khalimon – MD, radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>, SPIN: 9021-1697, AuthorID: 912184, Scopus Author ID: 57198882524

Olga V. Mukhortova – Dr. Sci. (Medicine), MD, radiologist, Professor at the Department of Radiation Diagnostics, A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7716-5896>, AuthorID: 594964, Scopus Author ID: 25924460500

Malika M. Khodzhibekova – Dr. Sci. (Medicine), MD, radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2172-5778>, SPIN: 3999-7304, AuthorID: 791109, Scopus Author ID: 55889616900

Anastasia I. Nikiforuk – MD, resident doctor at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2161-6232>

Dmitriy D. Zubkov – MD, resident doctor at the Department of Radiation Diagnostics, A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7251-2422>

Gulnara F. Khamadeeva – MD, radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-0643>, SPIN: 3334-8398, AuthorID: 1028537, Scopus Author ID: 57217015799

Daria Yu. Khodakova – MD, radiologist at the Department at Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2920-0328>, SPIN: 7798-9594, AuthorID: 968973

Tatyana N. Lazutina – Cand. Sci. (Medicine), MD, radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>, SPIN: 6892-2882, AuthorID: 777519, Scopus Author ID: 57217016082

Irina V. Pylova – Cand. Sci. (Medicine), MD, radiologist at the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>, SPIN: 8575-1437, AuthorID: 1039738, Scopus Author ID: 57217020028

Aleksey V. Leontyev ✉ – Cand. Sci. (Medicine), MD, radiologist, Head of the Department of Radionuclide Therapy and Diagnostics, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>, SPIN: 1304-9218, AuthorID: 777476, Scopus Author ID: 57217022176

Irakly P. Aslanidi – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Nuclear Diagnostics Department, Deputy Chief for Scientific Work at the V. I. Burakovskiy Institute of Cardiac Surgery, A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6386-2378>, SPIN: 3693-4039, AuthorID: 91562, Scopus Author ID: 7801455871

Участие авторов:

Антоневская Т. Л. – концепция и план исследования, написание текста статьи, подготовка и редактирование текста статьи;
Халимон А. И. – концепция и план исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка и редактирование текста статьи;
Мухортова О. В., Ходжибекова М. М. – редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.
Никифорок А. И. – сбор и анализ данных, написание текста статьи;
Зубков Д. Д. – сбор и анализ данных;
Хамадеева Г. Ф., Ходакова Д. Ю., Лазутина Т. Н., Пылова И. В. – подготовка и редактирование текста статьи;
Леонтьев А. В. – ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи;
Асланиди И. П. – редактирование и утверждение окончательного варианта статьи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Antonevskaya T. L. – the concept and planning of the study, writing the text of the article, preparing and editing the text of the article;
Khalimon A. I. – the concept and planning of the study, the analysis of the data obtained, writing the text of the article, preparing and editing the text of the article;
Mukhortova O. V., Khodzhbekova M. M. – editing and approval of the final version of the article.
Nikiforuk A. I. – data collection and analysis, writing the text of the article;
Zubkov D. D. – data collection and analysis;
Khamadeeva G. F., Khodakova D. Yu., Lazutina T. N., Pylova I. V. – preparation and editing of the text of the article;
Leontyev A. V. – responsibility for the integrity of all parts of the article, editing and approval of the final version of the article;
Aslanidi I. P. – editing and approval of the final version of the article.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Активность оксидативных процессов и состояние редокс-регулирующей системы в опухолевых тканях при раке кожи

И. А. Горошинская✉, Е. М. Франциянц, Н. И. Ларина, Ю. В. Пржедецкий, И. В. Каплиева, Л. А. Немашкалова, В. А. Бандовкина, В. В. Позднякова, В. Ю. Пржедецкая

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
✉ iagor17@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность компонентов антиоксидантной защиты в тканях опухоли, перитуморальной зоны и условно здоровой ткани кожи при базально-клеточной карциноме (БКК) в зависимости от типа опухолевого роста, пола больных, наличия сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы. Исследованы ткани 34 больных базальноклеточным раком кожи (БКРК): 17 женщин (10 с поверхностным ростом опухоли и 7 с солидным) и 17 мужчин (5 и 12 пациентов соответственно). В качестве материала сравнения использовали кожные лоскуты, полученные при операциях у 12 мужчин и 10 женщин без злокачественной патологии («норма»). Определяли содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активность супероксиддисмутазы (СОД) и суммарную пероксидазную активность (СПА). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты. У женщин уровень МДА был повышен во всех тканях: при поверхностном росте БКРК в 2,1–2,5 раза ($p \leq 0,05$), при солидном росте в 1,6–2,1 раз ($p < 0,05$) относительно «нормы». У мужчин при поверхностном росте наблюдали повышение МДА в ткани опухоли и условно здоровой ткани в 3,2 и 3,1 раза ($p < 0,02$), а при солидном росте у 11 из 12 больных увеличения МДА в опухоли не выявлено. Рост ДК (в среднем в 2–5 раз) при БКРК у больных с сопутствующими гипертонической болезнью и сахарным диабетом наблюдался в основном у женщин. Активацию СОД в опухолевой ткани, в большей степени у мужчин (в 2,4 раза при поверхностном росте и в 1,7 раза при солидном, $p < 0,05$ относительно условно здоровой ткани), можно рассматривать как механизм антирадикальной защиты опухоли.

Заключение. Увеличение уровня МДА при БКРК наблюдалось в опухолевых и близлежащих тканях у женщин при обоих типах роста, у мужчин только при поверхностном росте. Анализ индивидуальных особенностей показателей ПОЛ у больных карциномой кожи выявил зависимость выраженности увеличения МДА и особенно ДК от наличия сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь, сахарный диабет).

Ключевые слова:

базальноклеточный рак кожи, пол больных, тип опухолевого роста, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, супероксиддисмутаза, ткани опухоли, перитуморальной зоны и условно здоровой кожи

Для цитирования: Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Ларина Н. И., Пржедецкий Ю. В., Каплиева И. В., Немашкалова Л. А., Бандовкина В. А., Позднякова В. В., Пржедецкая В. Ю. Активность оксидативных процессов и состояние редокс-регулирующей системы в опухолевых тканях при раке кожи. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(2): 22–35. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-2> EDN: KJJKRX

Для корреспонденции: Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

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

E-mail: iagor17@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, Researcher ID: Y-2277-2018

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено советом по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (протокол №29 от 09.09.2022 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 18.03.2024; одобрена после рецензирования 18.04.2024; принята к публикации 20.05.2024.

© Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Ларина Н. И., Пржедецкий Ю. В., Каплиева И. В., Немашкалова Л. А., Бандовкина В. А., Позднякова В. В., Пржедецкая В. Ю., 2024

Activity of oxidative processes and the state of the redox regulating system in tumor tissue in skin cancer

I. A. Goroshinskaya✉, E. M. Frantsiyants, N. I. Larina, Yu. V. Przhedetskiy, I. V. Kaplieva, L. A. Nemashkalova, V. A. Bandovkina, V. V. Pozdnyakova, V. Yu. Przhedetskaya

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

✉ iagor17@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the intensity of lipid peroxidation (LPO) and the activity of antioxidant protection components in tumor tissues, peritumoral zone and conditionally healthy skin tissue in basal cell carcinoma, depending on the type of tumor growth, gender of patients, and the presence of concomitant diseases.

Materials and methods. Tissues from 34 patients with basal cell carcinoma (BCC) were studied, including 17 women (10 with superficial tumor growth and 7 with solid growth) and 17 men (5 and 12 patients, respectively). We used skin flaps obtained during operations on 12 men and 10 women without malignant pathology ("norm") as a comparison material. The content of malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), superoxide dismutase (SOD) activity and total peroxidase activity (TPA) were determined. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 10.0 program.

Results. In women, the level of MDA was increased in all tissues: with superficial growth of BCC by 2.1–2.5 times ($p \leq 0.05$), with solid growth by 1.6–2.1 times ($p < 0.05$) relative to the "norm". In men with superficial growth, an MDA increase by 3.2 and 3.1 times in tumor tissue and conditionally healthy tissue was observed ($p < 0.02$), and no increase in MDA in the tumor was detected in 11 of 12 patients with solid growth. An increase in DC (on average 2–5 times) in BCC patients with concomitant hypertension and diabetes mellitus was observed mainly in women. Activation of SOD in tumor tissue, to a greater extent in men (2.4 times with superficial growth and 1.7 times with solid growth, $p < 0.05$ relative to conditionally healthy tissue), can be considered as a mechanism of antiradical protection of the tumor.

Conclusions. An increase in the level of MDA in BCC was observed in tumor and nearby tissues in women with both types of growth, in men only with superficial growth. Analysis of individual characteristics of LPO indicators in patients with skin carcinoma revealed a dependence of the severity of the increase in MDA and especially DC on the presence of concomitant pathology (hypertension, diabetes mellitus).

Keywords:

basal cell carcinoma of skin, sex of the patients, type of tumor growth, malondialdehyde, diene conjugates, superoxide dismutase, tumor tissue, peritumoral zone and conditionally healthy skin

For citation: Goroshinskaya I. A., Frantsiyants E. M., Larina N. I., Przhedetskiy Yu. V., Kaplieva I. V., Nemashkalova L. A., Bandovkina V. A., Pozdnyakova V. V., Przhedetskaya V. Yu. Activity of oxidative processes and the state of the redox regulating system in tumor tissue in skin cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(2): 22-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-2> EDN: KJKRX

For correspondence: Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Research Associate at the Laboratory for the Study of the pathogenesis of Malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: iagor17@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, Researcher ID: Y-2277-2018

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethics Council at NMRC for Oncology (Protocol No. 29 dated 09.09.2022). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 18.03.2024; approved after reviewing 18.04.2024; accepted for publication 20.05.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественные новообразования кожи относятся к наиболее распространенному виду онкологической патологии [1]. Их рассматривают как глобальную угрозу для системы здравоохранения, и, по оценкам, в ближайшие 20 лет число заболевших раком кожи значительно увеличится, если болезнь не диагностировать на ранней стадии [2]. Наиболее распространенной является базальноклеточная карцинома (БКК), на долю которой приходится 80–90 % случаев рака кожи [3]. В США БКК поражает почти каждого пятого американца и чаще встречается в географических районах с большим воздействием ультрафиолета [3]. В России по данным на 2022 г. больные базальноклеточным раком кожи (БКРК) в общей онкологической заболеваемости для обоих полов занимают первое место (12,7 %), уступая у мужчин только раку предстательной железы и раку трахеи, бронхов, легкого (10,5 % по сравнению с 17,0 % и 15,5 % соответственно), а у женщин – раку молочной железы (14,6 % по сравнению с 22,4 % соответственно) [4, 5]. При этом число заболевших раком кожи (без меланомы) в России выросло в 2022 г. по сравнению с 2012 г. у мужчин на 23,4 %, у женщин – на 20,4 % [5].

Процессы свободнорадикального окисления и генерации активированных метаболитов играют важную роль в регуляции основополагающих клеточных программ, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз, с нарушением которых связано возникновение злокачественной трансформации и прогрессирование неоплазии [6, 7]. В этой связи общепризнанной является роль оксидативного стресса при опухолевом росте [8–10].

Анализ литературных данных свидетельствует, что в процессе развития и прогрессирования онкологических заболеваний происходит по большей части усиление свободнорадикального окисления и истощение антиоксидантных резервов организма [11, 12]. В исследованиях, проведенных в ФГБУ «НМИЦ онкологии» (г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация) при разных локализациях злокачественного процесса, интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и модификация активности компонентов антиоксидантной защиты показаны не только в крови [12–14], но и в тканях опухолей больных и экспериментальных животных [15, 16]. Установлено, что одной из причин рецидивов являются измененные уровни активных форм кислорода (АФК) в опухолевых клетках, а также в стволовых клетках, инициирующих рак [17]. Повреждение ДНК под действием АФК рассматривается как один из механизмов развития БКК [1]. При этом и прямое повреждение ДНК под

влиянием ультрафиолетового излучения способствует образованию АФК [18].

Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, наблюдаемый во всем мире и в России, особенно в южных регионах [1, 4], наряду с малочисленностью исследований метаболизма в опухолевых тканях при немеланомном раке кожи, обуславливает актуальность изучения особенностей окислительных процессов при данной локализации.

Цель исследования – изучить интенсивность ПОЛ и активность компонентов антиоксидантной защиты в тканях опухоли, перитуморальной зоны и условно здоровой ткани кожи при БКК в зависимости от типа опухолевого роста, пола больных, наличия сопутствующих заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены ткани 34 больных БКК: 17 женщин (10 в возрасте $64,4 \pm 1,8$ лет с поверхностным ростом опухоли и 7 в возрасте $68,7 \pm 3,2$ лет с солидным ростом опухоли) и 17 мужчин (5 пациентов в возрасте $68,0 \pm 4,9$ лет с поверхностным ростом опухоли и 12 пациентов $69,5 \pm 1,9$ лет с солидным ростом опухоли). Все пациенты были со стадиями I или II, из сопутствующей патологии указаны гипертоническая болезнь и сахарный диабет, ожирения не отмечено. В качестве материала сравнения для оценки влияния БКРК были использованы кожные фрагменты, полученные при осуществлении эстетических операций у 12 мужчин, в возрасте $64,9 \pm 2,2$ лет и 10 женщин, в возрасте $59,0 \pm 2,5$ без злокачественной патологии. Критерии включения больных: наличие верифицированного БКРК T1–T2, st I–II; возраст 55 лет и старше; клинические показания к хирургическому лечению. Критерии невключения: наличие терапевтических или психиатрических причин, затрудняющих принятие пациентом решения об участии в исследовании; наличие сопутствующей патологии, являющейся абсолютным противопоказанием для оперативного лечения; наличие других злокачественных опухолей, отличных от БКРК; отказ от подписания информированного согласия.

Для оценки редокс-состояния тканей опухоли и прилежащих к ней участков кожи больных БКРК исследовали уровень продуктов свободнорадикального ПОЛ: первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) и наиболее стабильного вторичного продукта – малонового диальдегида (МДА), а также активность ключевого фермента антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы (СОД) и суммарную пероксидазную активность (СПА) тканей. Данные показатели проанализированы в зависимости от пола больных, типа опухолевого роста (поверхностный или

солидный), наличия у больных сопутствующих заболеваний. Содержание ДК определяли при длине волны 233 нм [19] на микропланшетном автоматическом анализаторе INFINITE M NANO (Tecan Austria GmbH, Австрия), содержание МДА – методом с тиобарбитуровой кислотой при длине волны 535 нм [20] на двулучевом спектрофотометре U-2900 с программным обеспечением UV Solutions (Hitachi, Япония). Активность СОД определяли по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде [20] и выражали в усл. ед./г ткани. СПА определяли при длине волны 602 нм по образованию окрашенных продуктов при окислении бензидина перекисью водорода, образуемой в реакции, катализируемой белками с пероксидазной активностью, на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Все показатели определяли в 10 % гомогенатах тканей. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по t-тесту Стьюдента для двух независимых выборок, а также с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. В таблицах данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), а также медианы и интерквартильного размаха с указанием значений нижнего и верхнего квартиля: Me [Q25; Q75]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$.

Письменные информированные согласия на медицинское вмешательство, операцию, обработку персональных данных и взятие биологического материала в соответствии с Хельсинкской декларацией были получены как от больных БКРК, так и пациентов группы сравнения. Тема научно-исследовательской работы: «Некоторые метаболические особенности злокачественных новообразований кожи» утверждена 29.09.2022 на заседании Ученого совета НМИЦ онкологии № 25 и одобрена советом по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии», протокол № 29 от 09.09.2022.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание МДА было повышено в обеих группах женщин, больных БКРК. В ткани опухоли, как при поверхностном типе роста, так и при солидном типе – в 2,1 раза ($p = 0,02-0,03$) относительно показателя в коже женщин без онкологического заболевания. В близлежащих тканях (перитуморальная зона и условно здоровая ткань) также выявлено повышение

уровня МДА, причем при поверхностном росте оно достигало 2,2–2,5 раз, а при солидном росте было чуть ниже, чем в самой опухоли, превышая уровень у женщин без онкологического заболевания в 1,6–1,8 раз ($p < 0,05$).

У мужчин при поверхностном росте наблюдали в среднем более чем трехкратное повышение МДА в ткани опухоли ($p = 0,017$) и в условно здоровой ткани ($p = 0,003$), а в перитуморальной зоне прослеживалась лишь тенденция к повышению. При этом у одного больного раком кожи, ст. II и выраженным гиперкератозом повышение содержания МДА было 8-кратным в опухоли и более чем 5-кратным в прилежащих к ней тканях. В то время как у 11 мужчин с солидным ростом (из 12 обследованных) повышения МДА в тканях опухоли и перитуморальной зоны не наблюдалось, и только в условно здоровой ткани отмечено увеличение в 1,7 раза ($p = 0,014$).

Привлекло внимание высокое содержание МДА в тканях больного Р. из группы с солидным типом роста опухоли, у которого диагностирован первично-множественный рак кожи лица и правого плеча. Уровень МДА у этого больного превосходил среднее значение показателя у остальных пациентов данной группы в ткани опухоли в 3,5 раза, в перитуморальной зоне – в 2,5 раза, в условно здоровой ткани – в 1,5 раза, а относительно кожи пациентов-мужчин без злокачественного процесса – в 4,7, 3,1 и 2,6 раза соответственно (табл. 1). Следует отметить, что диагноз первично-множественный рак кожи выставляется пациенту при наличии у больного одновременно двух и более злокачественных новообразований кожи. В наше исследование вошли 4 женщины и 1 мужчина с первично-множественным раком кожи.

Достаточно высокое содержание МДА ($8,003 \pm 0,535$ нм) отмечено также в отдельных тканях двух женщин с первично-множественным раком, у которых наблюдался поверхностный рост опухоли. Самым высоким в этой группе был уровень МДА в перитуморальной и условно здоровой тканях больной (10,62–11,52 нм; при 7,17 нм в ткани опухоли) с плоскоклеточной дифференцировкой БКК и гипертонической болезнью II стадии (в 2,1–2,6 раза выше средних по группе).

Исследование содержания ДК, относимых к первичным продуктам ПОЛ, выявило увеличение их уровня у женщин только при поверхностном росте (табл. 1). В ткани опухоли среднее увеличение (для всех 10 пациенток с поверхностным типом роста) приближалось к полуторному (на 44,7 %), хотя и не было статистически значимым относительно кожи женщин без злокачественного процесса («норма») в связи с очень большим разбросом данных. Наи-

Таблица 1. Содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в ткани опухоли и прилегающих зонах у больных базальноклеточной карциномой с разным типом роста, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]**Table 1. The malondialdehyde and diene conjugates levels in tumor tissue and adjacent areas in patients with basal cell carcinoma with different types of growth, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]**

Пол больных / Gender of patients Тип роста опухоли / Type of tumor growth	Ткани / Tissues	МДА, нм/мл 10% гомогената / MDA, nmol/mL 10% homogenate	ДК, мкмоль/мл 10% гомогената / DC, μ mol/mL 10% homogenate
Женщины / Women			
Без злокачественного процесса / Without underlying malignant process, $n = 10$	Кожный лоскут («норма») / Skin flap («norm»)	2,030 $\pm$ 0,301 1,985 [1,28; 2,75]	10,950 $\pm$ 1,009 10,95 [7,36; 14,29] $p_2 = 0,000791$
	Опухоль / Tumor	4,181 $\pm$ 0,860 3,305 [1,92; 6,91] $p = 0,029687$	15,842 $\pm$ 2,763 (10) 18,14 [4,40; 22,43] $p_2 = 0,044000$ $p_{3n} = 0,045949$ 21,613 $\pm$ 1,383 (4)* 22,095 [19,8; 23,43] $p = 0,000077$ $p_2 = 0,004405$ $p_{3n}^* = 0,005735$
	Перитуморальная зона / Peritumoral zone	5,107 $\pm$ 0,920 4,865 [2,43; 6,40] $p = 0,005200$	10,149 $\pm$ 3,017 (10) 9,44 [0,81; 17,76] 18,156 $\pm$ 2,767 (5)* 17,76 [12,52; 20,93] $p = 0,008285$
	Условно здоровая ткань / Relatively healthy skin tissue	4,365 $\pm$ 1,123 2,815 [1,79; 6,27] $p = 0,059825$	8,322 $\pm$ 2,162 (10) 9,025 [0,81; 15,00] 13,055 $\pm$ 1,610 (6)* 14,845 [12,81; 15,02] 1,223 $\pm$ 0,747 (4) 0,645[0,325; 2,12] $p^* = 0,000487$
Поверхностный рост / Superficial tumor growth, $n = 10$	Опухоль / Tumor	4,299 $\pm$ 0,955 2,940 [2,18; 7,81] $p = 0,019478$	5,583 $\pm$ 0,554 5,00 [4,17; 7,17] $p = 0,001101$ $p_1 = 0,008135$ $p_1^* = 0,000000$
	Перитуморальная зона / Peritumoral zone	3,657 $\pm$ 0,656 3,71 [2,05; 5,37] $p = 0,024678$	7,913 $\pm$ 3,781 3,785 [0,60; 18,95] $p_1^* = 0,064762$
	Условно здоровая ткань / Relatively healthy skin tissue	3,312 $\pm$ 0,569 3,200 [2,18; 4,00] $p = 0,047442$	9,148 $\pm$ 3,312 9,615 [1,45; 16,31]
Мужчины / Men			
Без злокачественного процесса / Without underlying malignant process, $n = 12$	Кожный лоскут («норма») / Skin flap («norm»)	2,279 $\pm$ 0,335 2,29 [1,15; 2,88]	5,882 $\pm$ 0,822 4,785 [3,614; 7,896]
	Опухоль / Tumor	7,372 $\pm$ 2,961 (5) 7,040 [3,46; 7,04] $p = 0,016867$	5,710 $\pm$ 3,223 (5) 1,070 [0,74; 10,81]
Поверхностный рост / Superficial tumor growth, $n = 5$	Перитуморальная зона / Peritumoral zone	5,120 $\pm$ 2,053 (5) 3,200 [2,30; 7,17] $p = 0,055469$	9,248 $\pm$ 5,042 3,74 [0,24; 16,88]
	Условно здоровая ткань / Relatively healthy skin tissue	7,014 $\pm$ 1,98 8,32 [4,99; 8,70] $p = 0,002809$	9,124 $\pm$ 3,889 9,02 [2,14; 12,36]

Таблица 1. (продолжение). Содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в ткани опухоли и прилегающих зонах у больных базальноклеточной карциномой с разным типом роста, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]			
Table 1. (continuation). The malondialdehyde and diene conjugates levels in tumor tissue and adjacent areas in patients with basal cell carcinoma with different types of growth, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]			
Пол больных / Gender of patients Тип роста опухоли / Type of tumor growth	Ткани / Tissues	МДА, нм/мл 10 % гомогената / MDA, nmol/mL 10 % homogenate	ДК, мкмоль/мл 10 % гомогената / DC, $\mu\text{mol/mL}$ 10 % homogenate
Солитарный рост / Solid tumor growth, n = 12	Опухоль / Tumor	$3,107 \pm 0,511$ (11) $2,560$ [2,05; 3,84] $p_1 = 0,057277$ $10,75$ (1) ПМР	$4,466 \pm 1,222$ (9) $2,69$ [2,17; 5,00] $33,715 \pm 4,195$ (2)* $33,715$ [29,52; 37,91] $p = 0,000000$ $p_1 = 0,004873$ $p_2 = 0,000003$ $p_{зд} = 0,000004$
	Перитуморальная зона / Peritumoral zone	$2,851 \pm 0,265$ (11) $2,69$ [2,18; 3,07] $7,04$ (1) ПМР	$7,574 \pm 2,251$ (10) $5,655$ [1,69; 10,83] $27,315 \pm 7,4705$ (2)* $27,315$ [19,91; 34,72] $p = 0,000017$ $p_2 = 0,046029$ $p_{зд} = 0,000148$
	Условно здоровая ткань / Relatively healthy skin tissue	$3,981 \pm 0,561$ (10) $3,520$ [2,43; 5,89] $p = 0,013586$ $p_1 = 0,075518$ $6,02$ (1) ПМР	$4,830 \pm 1,296$ $2,810$ [0,81; 9,43]

Примечание: статистическая значимость различий: p – относительно интактной ткани (от пациентов без злокачественного процесса, «норма»), p_1 – между опухолями с поверхностным и солидным типом роста, p_2 – между соответствующими показателями у женщин и мужчин, $p_{зд}$ – относительно условно здоровой ткани.
*Помечены больные с высоким уровнем ДК.
Note: statistical significance of the differences: p – compared to intact tissue (from patients without a malignant process, «norm»), p_1 – between tumors with a superficial and solid type of growth, p_2 – between the corresponding indicators in women and men, p_n – relative to conditionally healthy skin tissue.
*Patients with high DC levels are marked.

более высокий уровень ДК был выявлен у 4 больных, из которых один был с сахарным диабетом 2-го типа и трое – с гипертонической болезнью III (2 пациента) и II стадии (1 пациент), у которых увеличение ДК относительно нормы оказалось более чем двукратным ($p < 0,0001$). Всего из вошедших в исследование 10 женщин с поверхностным типом роста БКРК сопутствующая патология в виде гипертонической болезни разных стадий была зафиксирована у 6 пациенток. 1 пациентка была с сахарным диабетом и у нее повышенный уровень ДК наблюдался в опухолевой, условно здоровой коже и максимально высокий в ткани перитуморальной зоны ($21,76$; $12,81$ и $27,14$ мкмоль/мл соответственно). В условно здоровой ткани у 5 пациенток с гипертонической болезнью и больной с сахарным диабетом уровень ДК был выше, чем у пациентов без сопутствующих патологий в среднем в $10,7$ раз ($p = 0,0005$). В ткани перитуморальной зоны статистически значимое повышение ДК выявлено только у 5 пациентов женского пола: трех с гипертонической болезнью, больной с диа-

бетом и одной из двух в этой группе больных с ПМР и наличием гипертонической болезни III стадии – в $1,7$ раза относительно нормы ($p = 0,008$) (табл. 1).
Следует отметить, что у всех пациентов обоего пола без онкологических заболеваний, кожные лоскуты которых были использованы в качестве группы сравнения, не было выявлено ни гипертонической болезни, ни сахарного диабета.
При солидном типе роста в ткани опухоли у женщин наблюдалось снижение уровня ДК вдвое относительно нормы ($p = 0,0011$) и в $2,8$ раза по сравнению со средним значением у больных с поверхностным типом роста опухоли. В перитуморальной зоне и в условно здоровой ткани изменений при солидном росте у женщин не выявлено.
У мужчин с поверхностным ростом опухоли более высокие значения ДК в опухоли или в окружающих ее тканях наблюдались при наличии у пациентов единичных клеток с признаками дисплазии, гиперплазии, воспаления и всегда гиперкератоза в среднем выше содержания ДК в коже пациентов без он-

Таблица 2. Активность супероксиддисмутазы и суммарная пероксидазная активность в ткани опухоли и прилегающих зонах у больных базальноклеточной карциномой с разным типом роста, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]
Table 2. Superoxide dismutase activity and total peroxidase activity in tumor tissue and adjacent areas in patients with basal cell carcinoma with different types of growth, $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Пол больных / Gender of patients Тип роста опухоли / Type of tumor growth	Ткани / Tissues	СОД, ед. активн./мл 10 % гомогената / SOD, act.u./mL 10 % homogenate	СПА, усл.ед./мл 10 % гомогената / TPA, arb'U/mL 10 % homogenate
Женщины / Women			
Без злокачественного процесса / Without malignant process, $n = 10$	Кожный лоскут («норма») / Skin flap («norm»)	$25,99 \pm 3,75$ 24,12 [15,59; 30,41]	$0,842 \pm 0,121$ 0,795 [0,49; 1,17]
	Опухоль / Tumor	$35,48 \pm 6,14$ 26,22 [19,88; 6,13]	$0,721 \pm 0,131$ 0,640 [0,39; 1,12]
	Перитуморальная зона / Peritumoral zone	$30,46 \pm 5,82$ 24,60 [15,81; 51,76]	$0,463 \pm 0,094$ 0,360 [0,21; 0,74]
Поверхностный рост / Superficial tumor growth, $n = 10$	Условно здоровая ткань / Conditionally healthy skin tissue	$23,93 \pm 2,82$ 20,66 [15,86; 34,84]	$0,588 \pm 0,086$ 0,525 [0,44; 0,61]
	Опухоль / Tumor	$30,70 \pm 4,77$ 32,77 [20,13; 41,09]	$0,721 \pm 0,158$ 0,580 [0,37; 0,94]
	Перитуморальная зона / Peritumoral zone	$35,80 \pm 6,35$ 36,23 [16,91; 46,00]	$0,520 \pm 0,118$ 0,430 [0,38; 0,52]
Солидный рост / Solid tumor growth, $n = 7$	Условно здоровая ткань / Conditionally healthy skin tissue	$24,14 \pm 1,65$ 24,29 [22,2; 24,84]	$0,431 \pm 0,056$ 0,420 [0,32; 0,61]
Мужчины / Men			
Без злокачественного процесса / Without malignant process, $n = 11$	Кожный лоскут («норма») / Skin flap («norm»)	$34,87 \pm 4,97$ 32,45 [26,42; 47,99]	$1,003 \pm 0,137$ 0,860 [0,58; 1,28]
	Опухоль / Tumor	$44,83 \pm 10,75$ 31,69 [28,58; 54,70] $p_{зд} = 0,047717$	$0,858 \pm 0,136$ 0,700 [0,69; 0,83]
	Перитуморальная зона / Peritumoral zone	$34,44 \pm 6,15$ 37,43 [20,13; 45,93] $p_{зд} = 0,052350$	$0,480 \pm 0,067$ 0,480 [0,40; 0,58]
Поверхностный рост / Superficial tumor growth, $n = 5$	Условно здоровая ткань / Conditionally healthy skin tissue	$18,55 \pm 3,31$ 19,70 [12,47; 21,65] $p = 0,055365$	$0,860 \pm 0,238$ 0,710 [0,46; 1,09]
	Опухоль / Tumor	$41,54 \pm 4,83$ 42,41 [30,32; 51,89] $p_{зд} = 0,006681$	$0,652 \pm 0,093$ 0,615 [0,378; 0,84]
	Перитуморальная зона / Peritumoral zone	$31,07 \pm 6,71$ 32,47 [9,64; 40,60]	$0,613 \pm 0,058$ 0,550 [0,473; 0,792]
Солидный рост / Solid tumor growth, $n = 12$	Условно здоровая ткань / Conditionally healthy skin tissue	$24,03 \pm 3,29$ 23,72 [14,03; 33,57] $p = 0,078812$	$0,546 \pm 0,047$ 0,560 [0,41; 0,69]

Примечание: статистическая значимость различий: p – относительно интактной ткани (от пациентов без злокачественного процесса, «норма»), $p_{зд}$ – относительно условно здоровой ткани.

Note: statistical significance of the differences: p – compared to intact tissue (from patients without a malignant process, «norm»), p_h – relative to conditionally healthy skin tissue.

кологических заболеваний в 2,6 раза ($15,57 \pm 1,94$, медиана 15,88, $n = 5$; $p = 0,00006$). При этом у таких пациентов, а также при st. I нередко выявлялось и повышение уровня МДА в опухоли или в окружающих ее тканях ($10,14 \pm 1,39$, медиана 8,51, $n = 8$; $p = 0,000004$ относительно препаратов кожи мужчин без злокачественного процесса). При солидном росте у мужчин резкое увеличение (в среднем в 5 раз относительно нормы, $p = 0,0000$) содержания ДК в тканях опухоли и перитуморальной зоны зафиксировано только у 2 пациентов из 12 обследованных. У этих пациентов была диагностирована узловатая форма БКК с толщиной опухоли 3–4 мм, инвазией III–V уровня, изъязвлениями, фокусами некроза, с прорастанием в ретикулярный слой дермы, очаговой инфильтрацией, воспалением, а также с воспалением и лимфоваскулярной инвазией у одного из больных. Через 12–15 мес. после удаления опухоли у обоих пациентов были обнаружены рецидивы заболевания. Содержание ДК у этих пациентов было выше, чем у остальных мужчин с солидным типом роста в ткани опухоли в 7,5 раз ($p = 0,000006$), в ткани перитуморальной зоны – в 3,6 раза ($p = 0,007$). Также была отмечена достаточно высокая активность СОД в опухоли ($54,27 \pm 6,30$) и СПА в опухоли и перитуморальной зоне ($0,825 \pm 0,235$ и $0,72 \pm 0,17$ соответственно) при содержании МДА ниже среднего по группе ($1,92 \pm 0,51$ и $2,56 \pm 0,26$ соответственно).

Нам не удалось выявить значимых отличий в среднем уровне активности антиоксидантных ферментов (СОД и СПА) в тканях опухоли и перитуморальной зоны относительно их активности в кожных лоскутах мужчин и женщин без онкологических процессов (табл. 2). Лишь в условно здоровой ткани как при поверхностном, так и солидном типе роста опухоли у мужчин наблюдалась тенденция к более низкой активности СОД, в связи с чем активность фермента в ткани опухоли в обоих случаях была статистически значимо выше, чем в условно здоровой ткани (в 2,4 раза, $p = 0,048$ и в 1,7 раз, $p = 0,007$).

Таким образом, анализ показателей свободно-радикального окисления в тканях опухоли, перитуморальной зоны и в условно здоровой ткани у больных БКК показал увеличение содержания МДА как в самой опухоли, так и окружающих ее тканях у женщин при обоих типах роста, а у мужчин – при поверхностном типе роста. Поскольку МДА является наиболее стабильным продуктом ПОЛ и рассматривается в качестве единственного показателя, соответствующего уровню доказательности А для оценки выраженности оксидативного стресса [21], его значимое увеличение позволяет прийти к заключению об интенсификации окислительных процессов в ткани БКК у женщин. У мужчин повышение уровня МДА было обнаружено

только при поверхностном типе роста опухоли, а также у больного при первично-множественном росте солидной опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из полученных нами данных, наиболее характерным для ткани опухоли и окружающих ее участков при раке кожи оказалось увеличение содержания МДА, которое было статистически значимо повышено у женщин при обоих типах роста и во всех изученных образцах, в то время как у мужчин только при поверхностном росте, а при солидном – лишь в условно здоровой ткани. Следует подчеркнуть, что МДА – один из основных конечных продуктов цепи реакций ПОЛ, протекающих в клеточных мембранах, является высоко реактивным соединением с цитотоксическим и мутагенным действием. Но в отличие от радикалов и АФК МДА сохраняется дольше, обладает способностью диффундировать из места образования и оказывать регуляторное воздействие на другие клетки, в том числе иммунной системы, осуществляя взаимосвязь ПОЛ с процессами противоопухолевого иммунитета [22–24].

Что касается ДК, относящихся к первичным продуктам ПОЛ, увеличение их содержания было выявлено только у части пациентов, в основном женщин с поверхностным типом роста опухоли. При этом высокий уровень ДК в опухоли и перитуморальной зоне сочетался с наличием у пациенток сопутствующих патологий (гипертонической болезни и сахарного диабета).

Из 17 человек с БКРК сопутствующая патология была отмечена только у двух пациентов с солидным типом роста: гипертоническая болезнь 2-й стадии и 3-й стадии. У пациента с 3-й стадией уровень ДК был резко повышен в условно здоровой ткани и в меньшей степени в перитуморальной зоне, а при 2-й стадии гипертонической болезни лишь в условно здоровой ткани был выше, чем у большинства других больных своей группы.

Высокий уровень ДК и МДА при поверхностном росте у мужчин с наличием лишь единичных клеток с признаками дисплазии, гиперплазии, воспаления и гиперкератоза, а также у пациента с процессом st. I указывает на интенсификацию ПОЛ на начальных стадиях развития рака кожи. Высокое содержание продуктов ПОЛ у больных БКРК с наличием клеток с признаками воспаления согласуется с данными о роли провоспалительных изменений стромы в развитии злокачественного поражения кожи [25].

Многokратное увеличение содержания ДК, выявленное у двух мужчин с солидным типом роста, в сопоставлении с морфологическим описанием их

опухолей позволяет предполагать значимость данного показателя для прогноза рецидивирования заболевания.

Из включенных в исследование больных у 22 была St I БКРК (мужчины: у 3 с поверхностным типом и 8 с солидным; женщины: у 7 и 4 соответственно), у 12 – St II (мужчины: у 2 с поверхностным и 4 с солидным; женщины: у 3 и 3 соответственно). Нам не удалось выявить зависимости исследованных показателей от стадии основного заболевания.

Выявленные половые различия – у женщин увеличение МДА при обоих типах роста и ДК при поверхностном росте, а у мужчин повышение МДА во всех тканях только при поверхностном росте, а при солидном лишь в условно здоровой ткани, можно сопоставить с результатами исследования факторов роста, проведенном у тех же больных [26]. Было установлено, что при обоих типах роста у мужчин по сравнению с женщинами в ткани опухоли содержание трансформирующего фактора TGF было выше в 2 раза, а содержание фактора роста сосудов VEGFC и его растворимых рецепторов снижено при поверхностном росте в 1,6–3,7 раз, в то время как при солидном типе роста только VEGFC у мужчин был ниже, чем у женщин в 1,6 раза. При этом у мужчин с последующими рецидивами солидного рака наблюдалось резкое повышение содержания VEGFA, VEGFC и рецепторов VEGFR1, VEGFR2 в опухоли, перифокальной зоне и в образцах линии резекции как по сравнению с мужчинами без рецидивов, так и с женщинами с солидным типом роста [26]. Для этих же пациентов было характерно многократное повышение содержания ДК в тканях опухоли и перитуморальной зоны, что указывает на вовлеченность в процесс рецидивирования не только факторов роста эндотелия сосудов, но и интенсификации ПОЛ.

Интересно, что у женщин при поверхностном росте уровень ДК в ткани опухоли был выше, чем в условно здоровой ткани, а при солидном типе роста более низкие значения показателя были выявлены в ткани опухоли. А у мужчин соотношения были обратными: при поверхностном росте более низкое содержание ДК в ткани опухоли, при солидном росте – в условно здоровой ткани. При этом при обоих типах роста активность СОД у мужчин в ткани опухоли значимо превышала активность фермента в условно здоровой ткани.

Выявленный высокий уровень активности СОД в опухолевой ткани, достигший статистически значимого превышения относительно активности фермента в условно здоровой ткани, как при поверхностном, так и особенно при солидном типе роста опухоли у мужчин можно рассматривать как механизм антирадикальной защиты, способствующий опухолевому

росту. Более высокая активность СОД в опухоли просматривается и у женщин, не достигая, однако, уровня статистической значимости относительно условно здоровой ткани. В ранее проведенном нами экспериментальном исследовании [16] был осуществлен анализ динамики роста опухоли у самцов и самок крыс на фоне сахарного диабета в сопоставлении с показателями ПОЛ, показавший, что одним из факторов, обеспечивающих наибольший размер опухоли у самцов, является активация в опухолевой ткани СОД, которая, несмотря на интенсификацию ПОЛ, защищает опухолевые клетки от развития окислительного стресса. Данный механизм опухолевой прогрессии обсуждается в ряде зарубежных обзоров [27, 28].

Согласно данным литературы, морфометрические характеристики соотношения опухоли к строме значительно различаются при разных гистопатологических подтипах БКК. При этом экспрессируемые в строме белки и другие факторы могут играть важную роль в росте опухоли, ангиогенезе и метастазировании [25]. Учитывая взаимодействие базальноклеточного рака с микроокружением опухоли и вовлеченность процессов ПОЛ в механизмы опухолевой прогрессии, выявленные половые и зависящие от типа роста различия в показателях интенсивности окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов в ткани самой опухоли и условно здоровой ткани могут вносить вклад в разное течение злокачественного процесса у мужчин и женщин, а также при наличии сопутствующей патологии.

Роль усиления свободнорадикальных процессов при сахарном диабете и гипертонической болезни освещена во множестве обзоров, в частности показано, что у пациентов с диабетом 2-го типа гипергликемия была связана с усилением окислительного стресса и свободнорадикальным ПОЛ, которые способствовали развитию осложнений [29], считается также доказанным, что окислительный стресс участвует в патогенезе гипертонии [30]. В экспериментальных исследованиях на крысах показано, что при сахарном диабете происходит увеличение содержания МДА в 3 раза в ткани сердца только у самок; в ткани почек в 1,4 раза у крыс обоего пола и ДК у самцов в 3,7 раз; а в печени только у самцов повышаются МДА в 1,4 раза и ДК – в 2 раза [16]. Это в определенной степени согласуется с повышением продуктов ПОЛ в опухолевых тканях больных БКРК при наличии сопутствующей патологии, а также с выявленными половыми особенностями.

Учитывая выраженность индивидуальных различий, желательным, на наш взгляд, является продолжить исследование показателей редокс-статуса опухолей и, возможно, крови на большем контингенте больных со злокачественным поражением кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение содержания МДА, свидетельствующее об интенсификации ПОЛ в тканях опухоли и окружающей ее коже, при БКРК у женщин наблюдалось как при поверхностном, так и солидном типах роста, у мужчин только при поверхностном росте. Анализ

индивидуальных особенностей показателей ПОЛ у больных карциномой кожи выявил зависимость выраженности увеличения МДА и особенно ДК от наличия сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь, сахарный диабет). Высокий уровень ДК и активности СОД установлен также у больных с последующим развитием рецидивов.

Список источников

1. McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal Cell Carcinoma. 2022 Sep 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
2. Hasan N, Nadaf A, Imran M, Jiba U, Sheikh A, Almalki WH. et al. Skin cancer: understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches. *Mol Cancer*. 2023 Oct 6;22(1):168. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01854-3>
3. Naik PP, Desai MB. Basal Cell Carcinoma: A Narrative Review on Contemporary Diagnosis and Management. *Oncol Ther*. 2022 Dec;10(2):317–335. <https://doi.org/10.1007/s40487-022-00201-8>
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023, 249 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el-versiya_compressed.pdf. Дата обращения 19.04.2024.
5. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О., Лисичниковой И. В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023, 275 с. Доступно по: <https://www.demoscope.ru/weekly/2024/01023/biblio02.php> Дата обращения 19.04.2024.
6. Aggarwal V, Tuli HS, Varol A, Thakral F, Yerer MB, Sak K, et al. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression: Molecular Mechanisms and Recent Advancements. *Biomolecules*. 2019 Nov 13;9(11):735. <https://doi.org/10.3390/biom9110735>
7. Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, Ix-Ballote A, Diaz A, Treviño S, Rosas-Murrieta NH, Millán-Perez-Peña L, Maycotte P. Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sci*. 2021 Nov 1;284:119942. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119942>
8. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020 Aug 10;38(2):167–197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
9. Sun Y, Lu Y, Saredy J, Wang X, Drummer IV C, Shao Y, et al. ROS systems are a new integrated network for sensing homeostasis and alarming stresses in organelle metabolic processes. *Redox Biol*. 2020 Oct;37:101696. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101696>
10. Kowalczyk P, Sulejczak D, Kleczkowska P, Bukowska-Ośko I, Kucia M, Popiel M, et al. Mitochondrial Oxidative Stress – A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 13;22(24):13384. <https://doi.org/10.3390/ijms222413384>
11. Бельская Л. В., Косенок В. К., Массард Ж. Система перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты слюны при раке лёгкого. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(9):530–537.
12. Попова Н. Н., Горошинская И. А., Шихлярова А. И., Розенко Д. А., Меньшенина А. П., Арджа А. Ю., и др. Показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у пациенток с диагнозом «рак шейки матки» до и после проведения радикального хирургического лечения. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2023;4(2):28–38. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-2-3>
13. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Шалашная Е. В., Неродо Г. А., Максимова Н. А., Меньшенина А. П. и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. *Известия ВУЗ Северо-Кавказский регион*. 2017;(4-2(196-2)):10–19. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>
14. Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Алейнов В. И., Немашкалова Л. А., Черярина Н. Д., Кит О. И. Показатели окислительного метаболизма в крови больных с разным гистотипом опухолей поджелудочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(2):89. <http://www.science-education.ru/article/view?id=29548>
15. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Немашкалова Л. А., Медведева Д. Е. и др. Редокс формы глутатиона при злокачественном поражении желудка разной степени агрессивности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):53–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-53-60>
16. Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Немашкалова Л. А., Трепитаки Л. К., Качесова П. С., и др. Особенности редокс-статуса крыс разного пола при экспериментальном сахарном диабете, карциноме Герена и сочетанной патологии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021;4:153–167. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-4-153-167>

17. Kirtonia A, Sethi G, Garg M. The multifaceted role of reactive oxygen species in tumorigenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Nov;77(22):4459–4483. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03536-5>
18. Zambrano-Román M, Padilla-Gutiérrez JR, Valle Y, Muñoz-Valle JF, Valdés-Alvarado E. Non-Melanoma Skin Cancer: A Genetic Update and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2022 May 11;14(10):2371. <https://doi.org/10.3390/cancers14102371>
19. Копылова Т. Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови. В кн.: Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени. Рига, 1982, 135 с.
20. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант»; 2000, 104 с.
21. Проскурнина Е. В. Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2018.
22. Tudek B, Zdzalik-Bielecka D, Tudek A, Kosicki K, Fabiszewicz A, Speina E. Lipid peroxidation in face of DNA damage, DNA repair and other cellular processes. *Free Radic Biol Med.* 2017;107:77-89. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.043>
23. Skrzycki M. Superoxide dismutase and the sigma1 receptor as key elements of the antioxidant system in human gastrointestinal tract cancers. *Open Life Sci.* 2021 Nov 24;16(1):1225–1239. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0124>
24. Xiao L, Xian M, Zhang C, Guo Q, Yi Q. Lipid peroxidation of immune cells in cancer. *Front Immunol.* 2024;14:1322746. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1322746>
25. Guerrero-Juarez CF, Lee GH, Liu Y, Wang S, Karikomi M, Sha Y, et al. Single-cell analysis of human basal cell carcinoma reveals novel regulators of tumor growth and the tumor microenvironment. *Sci Adv.* 2022 Jun 10;8(23):eabm7981. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm7981>
26. Бандовкина В. А., Франциянц Е. М., Ларина Н. И., Пржедецкий Ю. В., Каплиева И. В., Погорелова Ю. А., Пржедецкая В. Ю. Содержание факторов роста и их рецепторов в образцах опухоли, перифокальной зоне и линии резекции у больных базальноклеточным раком кожи. Современные проблемы науки и образования. 2024;(2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33337>
27. Liao Z, Chua D, Tan NS. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. *Mol Cancer.* 2019 Mar 30;18(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0961-y>
28. Perillo B, Di Donato M, Pezone A, Di Zazzo E, Giovannelli P, Galasso G, et al. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med.* 2020 Feb;52(2):192–203. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0384-2>
29. Aureliano M, De Sousa-Coelho AL, Dolan CC, Roess DA, Crans DC. Biological Consequences of Vanadium Effects on Formation of Reactive Oxygen Species and Lipid Peroxidation. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 11;24(6):5382. <https://doi.org/10.3390/ijms24065382>
30. Yang J, Villar VAM, Jose PA, Zeng C. Renal Dopamine Receptors and Oxidative Stress: Role in Hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2021 Mar 20;34(9):716–735. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8106>

References

1. McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal Cell Carcinoma. 2022 Sep 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
2. Hasan N, Nadaf A, Imran M, Jiba U, Sheikh A, Almalki WH, et al. Skin cancer: understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches. *Mol Cancer.* 2023 Oct 6;22(1):168. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01854-3>
3. Naik PP, Desai MB. Basal Cell Carcinoma: A Narrative Review on Contemporary Diagnosis and Management. *Oncol Ther.* 2022 Dec;10(2):317–335. <https://doi.org/10.1007/s40487-022-00201-8>
4. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023, 249 p. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. Accessed: 19.04.2024.
5. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, Lisichnikova IV. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2023, 275 p. (In Russ.). Available at: <https://www.demoscope.ru/weekly/2024/01023/biblio02.php> Accessed: 19.04.2024.
6. Aggarwal V, Tuli HS, Varol A, Thakral F, Yerer MB, Sak K, et al. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression: Molecular Mechanisms and Recent Advancements. *Biomolecules.* 2019 Nov 13;9(11):735. <https://doi.org/10.3390/biom9110735>
7. Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, Ix-Ballote A, Diaz A, Treviño S, Rosas-Murrieta NH, Millán-Perez-Peña L, Maycotte P. Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sci.* 2021 Nov 1;284:119942. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119942>

8. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020 Aug 10;38(2):167–197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
9. Sun Y, Lu Y, Saredy J, Wang X, Drummer IV C, Shao Y, et al. ROS systems are a new integrated network for sensing homeostasis and alarming stresses in organelle metabolic processes. *Redox Biol*. 2020 Oct;37:101696. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101696>
10. Kowalczyk P, Sulejczak D, Kleczkowska P, Bukowska-Ośko I, Kucia M, Popiel M, et al. Mitochondrial Oxidative Stress – A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 13;22(24):13384. <https://doi.org/10.3390/ijms222413384>
11. Belskaya LV, Kosenok VK, Massard Zh. The system of lipid peroxidation and antioxidant protection of saliva in lung cancer. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(9):530–537. (In Russ.).
12. Popova NN, Goroshinskaya IA, Shikhlyarova AI, Rozenko DA, Menshenina AP, Ardzha AYU, et al. Parameters of free radical oxidation and antioxidant defense in patients with cervical cancer before and after radical surgical treatment. *South Russian Journal of Cancer*. 2023;4(2):28–38. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-2-3>
13. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Shalashnaya EV, Nerodo GA, Maksimova NA, Menshenina AP, et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *Bulletin of higher education institutes. North Caucasus region. Natural Sciences*. 2017;4-2(196-2):10–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-4-2-10-19>
14. Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, Aleynov VI, Nemashkalova LA, Cheryarina ND, Kit OI. Parameters of oxidative metabolism in the blood of patients with pancreatic tumors of various histotype. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(2):89. (In Russ.). <http://www.science-education.ru/article/view?id=29548>
15. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Nemashkalova LA, Medvedeva DE, Maslov AA. Redox forms of glutathione in malignant lesions of the stomach with varying aggressiveness degrees *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):53–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-53-60>
16. Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Nemashkalova LA, Trepitaki LK, Kachesova PS, et al. The specificity of redox status in different sexes rats with experimental diabetes mellitus, Geren's carcinoma or comorbid pathology. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2021;4:153–167. (In Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-4-153-167>
17. Kirtonia A, Sethi G, Garg M. The multifaceted role of reactive oxygen species in tumorigenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Nov;77(22):4459–4483. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03536-5>
18. Zambrano-Román M, Padilla-Gutiérrez JR, Valle Y, Muñoz-Valle JF, Valdés-Alvarado E. Non-Melanoma Skin Cancer: A Genetic Update and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022 May 11;14(10):2371. <https://doi.org/10.3390/cancers14102371>
19. Kopylova TN. A new method for the determination of conjugated dienes in blood serum. In: *Cellular and subcellular experimental pathology of the liver*. Riga, 1982, 135 p. (In Russ.).
20. Arutynyan AV, Dubinina EE, Zybinina NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. *Guidelines*. St. Petersburg: "Foliant" Publ.; 2000, 104 p. (In Russ.).
21. Proskurnina EV. Methods for assessing free radical blood homeostasis. *Diss*. Moscow, 2018. (In Russ.).
22. Tudek B, Zdzalik-Bielecka D, Tudek A, Kosicki K, Fabiszewicz A, Speina E. Lipid peroxidation in face of DNA damage, DNA repair and other cellular processes. *Free Radic Biol Med*. 2017;107:77–89. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.043>
23. Skrzycki M. Superoxide dismutase and the sigma1 receptor as key elements of the antioxidant system in human gastrointestinal tract cancers. *Open Life Sci*. 2021 Nov 24;16(1):1225–1239. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0124>
24. Xiao L, Xian M, Zhang C, Guo Q, Yi Q. Lipid peroxidation of immune cells in cancer. *Front Immunol*. 2024;14:1322746. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1322746>
25. Guerrero-Juarez CF, Lee GH, Liu Y, Wang S, Karikomi M, Sha Y, et al. Single-cell analysis of human basal cell carcinoma reveals novel regulators of tumor growth and the tumor microenvironment. *Sci Adv*. 2022 Jun 10;8(23):eabm7981. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm7981>
26. Bandoikina VA, Frantsiyants EM, Larina NI, Przhedetskiy YuV, Kaplieva IV, Pogorelova YuA, Przhedetskaya VYu. Content of growth factors and their receptors in tumor samples, perifocal zone, and resection line in patients with basal cell carcinoma of skin. *Modern Problems of Science and Education*. 2024;(2). (In Russ.). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33337>
27. Liao Z, Chua D, Tan NS. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. *Mol Cancer*. 2019 Mar 30;18(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0961-y>
28. Perillo B, Di Donato M, Pezone A, Di Zazzo E, Giovannelli P, Galasso G, et al. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med*. 2020 Feb;52(2):192–203. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0384-2>
29. Aureliano M, De Sousa-Coelho AL, Dolan CC, Roess DA, Crans DC. Biological Consequences of Vanadium Effects on Formation of Reactive Oxygen Species and Lipid Peroxidation. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 11;24(6):5382. <https://doi.org/10.3390/ijms24065382>
30. Yang J, Villar VAM, Jose PA, Zeng C. Renal Dopamine Receptors and Oxidative Stress: Role in Hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2021 Mar 20;34(9):716–735. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8106>

Информация об авторах:

Горошинская Ирина Александровна  – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, Researcher ID: Y-2277-2018

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

Ларина Наталия Ивановна – аспирант отделения реконструктивно-пластической хирургии и онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0433-7060>, SPIN: 4275-4945, AuthorID: 1216233

Преждецкий Юрий Валентинович – д.м.н., профессор, заведующий отделением реконструктивно-пластической хирургии и онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 3888-6265, AuthorID: 702006, Scopus Author ID: 57188731912

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID: AAE-3540-2019

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

Позднякова Виктория Вадимовна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела опухолей костей и мягких тканей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3782-6899>, SPIN: 7306-2034, AuthorID: 700139, Scopus ID: 54380529400, Researcher ID: AAT-6707-2020

Преждецкая Виктория Юрьевна – к.м.н., врач-онколог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0278-8730>, SPIN: 7742-0850, AuthorID: 901373, Scopus Author ID: 57202468879

Information about authors:

Irina A. Goroshinskaya  – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Research Associate at the Laboratory for the Study of the pathogenesis of Malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, Researcher ID: Y-2277-2018

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

Nataliya I. Larina – PhD student of the Department of Reconstructive Plastic Surgery and Oncology, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0433-7060>, SPIN: 4275-4945, AuthorID: 1216233

Yury V. Przhedetskiy – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Reconstructive Plastic Surgery and Oncology, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3976-0210>, SPIN: 3888-6265, AuthorID: 702006, Scopus Author ID: 57188731912

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID: AAE-3540-2019

Lyudmila A. Nemashkalova – Researcher at the Laboratory for the Study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory for the Study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

Viktoria V. Pozdnyakova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher of the Department of Bone and Soft Tissue Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3782-6899>, SPIN: 7306-2034, AuthorID: 700139, Scopus ID: 54380529400, Researcher ID: AAT-6707-2020

Viktoria Yu. Przhedetskaya – Cand. Sci. (Medicine), oncologist of the consultative and diagnostic department, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0278-8730>, SPIN: 7742-0850, AuthorID: 901373, Scopus Author ID: 57202468879

Участие авторов:

Горошинская И. А. – анализ и интерпретация полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
Франциянц Е. М. – утверждение тематики исследования, редактирование;
Пржедецкий Ю. В., Ларина Н. И., Позднякова В. В., Пржедецкая В. Ю. – диагностика, лечение больных, сбор материалов, анализ клинических характеристик течения заболевания;
Каплиева И. В., Бандовкина В. А. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
Немашкалова Л. А. – получение биохимических данных, составление рядов для их анализа.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Goroshinskaya I. A. – analysis and interpretation of the obtained results, review of publications on the topic of the given article, paper writing;
Frantsiyants E. M. – approval of the research topic, editing;
Przhedetskiy Yu. V., Larina N. I., Pozdnyakova V. V., Przhedetskaya V. Yu. – diagnosis and treatment of patients, collection of materials, analysis of clinical characteristics of the course of the disease;
Kaplueva I. V., Bandovkina V. A. – development of the concept and design of the study, editing;
Nemashkalova L. A. – obtaining biochemical data and making up series for those data analysis.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Сравнительный анализ профиля циркулирующих микроРНК в плазме крови пациентов с глиальными опухолями мозга

Д. Ю. Гвалдин, Н. А. Петрусенко✉, Э. Е. Росторгуев, С. Н. Димитриади, С. Э. Кавицкий, Н. Н. Тимошкина

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ petrusenko-natulya@mail.ru

Аннотация

На фоне скромных успехов в разработке новых диагностических и терапевтических инструментов для повышения выживаемости пациентов с глиальными опухолями головного мозга остается актуальной ранняя диагностика этой патологии. Эндогенные некодирующие микроРНК, регулирующие экспрессию мРНК-мишеней, стали привлекательными целями для разработки тестов на базе циркулирующих биомаркеров, поскольку получение образца не требует инвазивного отбора проб, такого как биопсия.

Цель исследования. С помощью высокопроизводительного секвенирования определить уровни циркулирующих микроРНК в плазме крови пациентов с глиальными опухолями, менингиомами и условно здоровыми донорами.

Материалы и методы. Из биобанка, функционирующего на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, были отобраны 26 образцов плазмы крови, тотальную РНК которых исследовали с помощью метода NGS-секвенирования. В выборку были включены: 2 случая олигодендроглиомы 2–3-й степени злокачественности; 6 – астроцитомы 2–4-й степени злокачественности, 7 – глиобластомы 4-й степени злокачественности; 7 – доброкачественных новообразований (менингиомы), 4 – контрольных (условно здоровые доноры).

Результаты. В ходе первичного анализа выявлен пул из 71 дифференциально экспрессирующейся подтипспецифичной микроРНК: 20 микроРНК для глиобластомы, 4 микроРНК для астроцитомы, 23 микроРНК для олигодендроглиомы, 24 микроРНК для менингиомы. При этом 47 микроРНК демонстрировали повышенный уровень в плазме крови по сравнению с контрольной группой, 15 – соответственно снижение уровня. В ходе сравнительного анализа определены микроРНК, специфично дифференцирующие каждый тип опухоли.

Заключение. Полученные результаты представляются перспективными и задают вектор для дальнейших исследований, который будет включать расширение выборки и валидацию идентифицированных биомаркеров для определения их диагностической ценности.

Ключевые слова:

микроРНК, глиальные опухоли, менингиомы, высокопроизводительное секвенирование, циркулирующие биомаркеры

Для цитирования: Гвалдин Д. Ю., Петрусенко Н. А., Росторгуев Э. Е., Димитриади С. Н., Кавицкий С. Э., Тимошкина Н. Н. Сравнительный анализ профиля циркулирующих микроРНК в плазме крови пациентов с глиальными опухолями мозга. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(2): 36–45. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-3> EDN: LEHTGP

Для корреспонденции: Петрусенко Наталья Александровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: petrusenko-natulya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-6111>, SPIN: 5577-3805, AuthorID: 960639, Scopus Author ID: 57216917933, ResearcherID: AGE-9461-2022

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие на обработку персональных данных и передачу сведений, составляющих врачебную тайну, и биологического материала получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы проводилось в рамках госзадания «Разработка малоинвазивной диагностической панели опухолей головного мозга на основе циркулирующих микроРНК в плазме крови».

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 28.02.2024; одобрена после рецензирования 27.03.2024; принята к публикации 20.05.2024.

© Гвалдин Д. Ю., Петрусенко Н. А., Росторгуев Э. Е., Димитриади С. Н., Кавицкий С. Э., Тимошкина Н. Н., 2024

Comparative analysis of the profile of circulating microRNAs in the blood plasma of patients with gliomas

D. Yu. Gvaldin, N. A. Petrusenko✉, E. E. Rostorguev, S. N. Dimitriadi, S. E. Kavitskiy, N. N. Timoshkina

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

✉ petrusenko-natulya@mail.ru

Abstract

Against the background of modest successes in the development of new diagnostic and therapeutic tools to improve the survival of patients with glial brain tumors, early diagnosis of this pathology remains relevant. Endogenous non-coding miRNAs that regulate the expression of target mRNAs have become attractive targets for the development of circulating biomarker-based assays, because sample acquisition does not require invasive sampling such as biopsy.

Purpose of the study. To determine the levels of circulating microRNAs in the blood plasma of patients with glial tumors, meningiomas and apparently healthy donors, using high-output sequencing.

Material and methods. 26 blood plasma samples were selected from the biobank data base of the National Medical Research Center for Oncology, and the total RNA was studied using the NGS sequencing method. The sample included: 2 cases of oligodendroglioma (grades 2–3), 6 – astrocytomas of 2–4 degrees of malignancy, 7 – glioblastomas of 4 degrees of malignancy, 7 – benign neoplasms (meningiomas), 4 – control (conditionally healthy donors).

Results. During the primary analysis, a pool of 71 differentially expressed microRNAs was identified, the expression of which was tumor-specific: 20 microRNAs for glioblastoma, 4 microRNAs for astrocytoma, 23 microRNAs for oligodendroglioma, 24 microRNAs for meningioma. At the same time, 47 microRNAs showed increased levels in the blood plasma compared to the control group, 15 showed a corresponding decrease in levels. A comparative analysis identified microRNAs that specifically differentiate each tumor type.

Conclusion. The results obtained seem promising and set the vector for further research, which will include expanding the sample and validating the identified biomarkers to determine their diagnostic value.

Keywords:

microRNA, gliomas, meningiomas, high-output sequencing, circulating biomarkers

For citation: Gvaldin D. Yu., Petrusenko N. A., Rostorguev E. E., Dimitriadi S. N., Kavitskiy S. E., Timoshkina N. N. Comparative analysis of the profile of circulating microRNAs in the blood plasma of patients with gliomas. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(2): 36-45. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-3> EDN: LEHTGP

For correspondence: Natalia A. Petrusenko – Junior Research Associate at the Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: petrusenko-natulya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, Scopus Author ID: 57196005138, ResearcherID: AAK-6852-2020

Compliance with ethical standards: the work followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent to the processing of personal data and the transfer of information constituting a medical secret and to the transfer of biological material was received from all participants in the study.

Funding: the financial support of this work was provided within the framework of the state task "Development of a minimally invasive diagnostic panel for brain tumors based on circulating microRNAs in blood plasma".

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 28.02.2024; approved after reviewing 27.03.2024; accepted for publication 20.05.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Глиальные опухоли являются наиболее распространенными первичными опухолями головного мозга, при этом в более чем 50 % случаев диагностируют мультиформную глиобластому, которая имеет самую высокую степень злокачественности (WHO Grade 4) и наименьшую 5-летнюю выживаемость (6,8 % по сравнению с пилоцитарной астроцитомой 94,7 %) [1, 2]. Несмотря на огромные усилия по разработке новых диагностических и терапевтических инструментов для повышения выживаемости пациентов с опухолями головного мозга, на данный момент не достигнуты значительные результаты. Основной подход в арсенале лечения глиом – оперативное вмешательство, которое для глиом высокой степени злокачественности дополняется лучевой терапией и стандартной химиотерапией на базе темозоломида [3, 4].

Открытие эндогенных некодирующих микроРНК, регулирующих экспрессию мРНК-мишеней, стало прорывом в начале 2000-х годов. Изменение уровня экспрессии этих регуляторных молекул наблюдается при различных типах опухолей, в том числе при злокачественных новообразованиях головного мозга по сравнению со здоровым мозгом, более того, в опухоли на различных стадиях ее развития уровень отдельных микроРНК претерпевает динамические изменения [5, 6]. Функциональный анализ отдельных GBM-специфичных микроРНК показывает, что они могут играть роль онкогенов и супрессоров опухолей, участвуют в развитии устойчивости к химио- и лучевой терапии, стимулируют неоангиогенез и пролиферацию клеток, а также регулируют клеточный цикл и апоптоз [7–13]. Было продемонстрировано, что микроРНК могут секретироваться в кровь, стабильны в системе кровообращения и присутствуют в плазме или сыворотке, в том числе и в составе экзосом, что указывает на то, что диагностика глиом возможна также с помощью анализа микроРНК из крови и спинномозговой жидкости пациентов [8, 9].

Биомаркеры, обнаруживаемые в крови, ликворе, слюне, все чаще используются для ранней диагностики и мониторинга опухолей как важное дополнение к тканевой биопсии и методам визуализации. Преимуществом неинвазивной жидкостной биопсии, в которой выявляют циркулирующие биомаркеры, является простота взятия образцов, возможность повторного забора, обеспечивающего динамическое наблюдения во время терапии [14]. Предполагается, что источником биологических анализов может выступать опухолевая ткань и, следовательно, выделенные молекулы могут представлять собой ее подлинный и репрезентативный образец. В текущих

клинических исследованиях пациентов с глиальными опухолями используется широкий спектр циркулирующих биомаркеров, таких как метаболический профиль крови и ликвора (NCT03865355), бесклеточная опухолевая ДНК (цДНК) в ликворе (NCT05934630, NCT05934630), микроРНК (NCT01849952). Однако до сих пор ни один тест на основе жидкостной биопсии не получил одобрения для диагностики глиальных опухолей, что связано с рядом особенностей этих злокачественных новообразований по сравнению с другими солидными видами рака. Например, локализация глиом преимущественно в головном мозге ограничивает высвобождение в кровь многих анализов (цДНК, кодирующая цРНК, полипептиды) из-за гематоэнцефалического барьера. Кроме того, гетерогенность глиом и их схожий генетический профиль с другими опухолями головного мозга и неопухолевыми неврологическими заболеваниями осложняет специфическую идентификацию заболевания [15]. Тем не менее, поиск эффективных циркулирующих маркеров глиом продолжается, что дополнительно стимулируется положительным опытом по внедрению тестов на базе жидкостной биопсии в диагностику и мониторинг рака легкого, рака молочной железы, колоректального рака и рака предстательной железы [16].

Наше исследование было запланировано для идентификации циркулирующих микроРНК, которые будут отобраны в качестве биомаркеров ранней диагностики глиальных опухолей.

Цель исследования – с помощью высокопроизводительного секвенирования определить уровни циркулирующих микроРНК в плазме крови пациентов с глиальными опухолями, менингиомами и условно здоровыми донорами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с января по ноябрь 2023 г. были депонированы образцы плазмы пациентов, проходивших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Характеристика группы приведена в таблице 1.

Для первичного скрининга исследования были сформированы пять групп: пациенты с диагнозом олигодендроглиома 2–3-й степени злокачественности ($n = 2$), астроцитома 2–4-й степени злокачественности ($n = 6$), глиобластома 4-й степени злокачественности ($n = 7$), менингиомы ($n = 7$), группа сравнения – доноры без онкопатологии (контрольная группа) ($n = 4$). Диагноз выбранных 22 пациентов был подтвержден морфологически на операционном материале.

Объект исследования кровь отбирали у пациентов натошак в пробирки вакуумные с КЭДТА. В течение 30 мин. из образцов крови выделяли плазму путем последовательного двойного центрифугирования в режиме: 2000 об./мин. 10 мин. и 5000 об./мин. 10 мин. Плазму хранили в криопробирках при минус 75 °С. В дальнейшем образцы плазмы размораживали и использовали 200 мкл для выделения фракции микроРНК с помощью набора miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Germany) по этапам, описанным в инструкции производителя. Для нормализации выделения использовали контроль синтетический спайк-ин miScript miRNeasy.

Для прецизионного секвенирования нового поколения (NGS) зрелых микроРНК на приборе MiSeq Dx (Illumina) готовили библиотеки кДНК на базе набора QIAseq miRNA Library Kit (Qiagen, Germany). На финальном этапе объединенный образец библиотек загружали в картридж и настраивали цикл секвенирования, используя параметры, указанные в руководстве пользователя системы MiSeq. Согласно рекомендациям, на одну выборку планировали 5–10 миллионов прочтений. Рекомендуемый протокол – однократное чтение 75 п.н.

Первичный и вторичный анализ данных секвенирования осуществляли на сайте Geneglobe.qiagen.com/analyze согласно рекомендациям производителя. С помощью пакета «DESeq2» программной вычислительной среды R 4.3.2 осуществляли анализ дифференциальной экспрессии микроРНК [17]. При анализе дифференциально экспрессирующихся (ДЭ) микроРНК применялся тест Вальда. В дальнейшем учитывались значения, удовлетворявшие двум условиям $|\log_2 FC| > 1$ и $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для всех пациентов, вошедших в исследование, были получены данные NGS секвенирования плазмы крови.

По результатам высокопроизводительного секвенирования было обнаружено 20 дифференциально экспрессирующихся микроРНК в плазме крови больных с глиобластомами, 4 дифференциально экспрессирующихся микроРНК – больных с астроцитомами, 23 дифференциально экспрессирующихся микроРНК – больных с олигодендроглиомами, 24 дифференциально экспрессирующихся микроРНК – больных с менингиомами. Затем из пула микроРНК, экспрессия которых отличалась от контрольной группы, были извлечены биомаркеры, которые удовлетворяли условиям $p < 0,05$ и $|\log_2 FC| > 1$ (рис. 1).

Визуализированные данные уровня экспрессии в плазме (рис. 1) наглядно демонстрируют преобладание во всех исследуемых группах потенциально онкогенных микроРНК (с повышенной экспрессией). Например, в группе астроцитом все четыре микроРНК, со статистически значимыми изменениями, характеризовались повышенным уровнем экспрессии.

При сравнении экспрессионных профилей были отобраны микроРНК, экспрессионные изменения которых, предположительно, позволяют дифференцировать исследуемые группы. Так, для больных с глиобластомой были описаны уникальные экспрессионные профили из 6 микроРНК, для больных с астроцитомой – 1 микроРНК, для больных с олигодендроглиомой – 14 микроРНК, для больных с менингиомой – 7 микроРНК (рис. 2, табл. 2).

Таблица 1. Характеристика группы пациентов и условно здоровых доноров
Table 1. Characteristics of the group of patients and conditionally healthy donors

Показатели / Indicators	Пациенты / Patients	Условная норма / Relative norm
Пол / Sex		
Женский / Female	10	3
Мужской / Male	12	1
Возраст, лет/ Age, years old		
Медиана / Median	55	52
Диапазон/ Range	19–91	50–55
Олигодендроглиома 2–3 ст. / Oligodendroglioma grades 2-3	2	–
Астроцитома 2–4 ст. / Astrocytoma grades 2-4	6	
Глиобластома 4 ст. / Glioblastoma grade 4	7	
Доброкачественные новообразования / Benign neoplasms	7	

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные литературы о цРНК, ассоциированных с глиальными опухолями, довольно обширны: объектами исследования стали фракции циркулирующей бесклеточной РНК, экзосомы, тромбоциты и циркулирующие опухолевые клетки, концентрированные из периферической крови, ликвора, слюны и мочи [11, 12, 16]. В ходе нашего исследования выявлен пул из 67 дифференциально экспрессирующихся микроРНК в плазме крови пациентов с подтвержденным диагно-

зом глиальной опухоли или менингиомы по сравнению с плазмой доноров без онкопатологии (рис. 1, 2, табл. 2). Количество циркулирующих маркеров, выявленное в плазме, ожидаемо было ниже разнообразия ДЭ микроРНК в опухолевой ткани, которое мы наблюдали при анализе данных базы The Cancer Genome Atlas [5]. Из 49 маркеров, обнаруженных исключительно в плазме больных с глиомами, 41 микроРНК дифференциально экспрессируется в опухолях. Этот факт связан как с биологическим материалом, так и с небольшим объемом выборки. Отметим сохране-

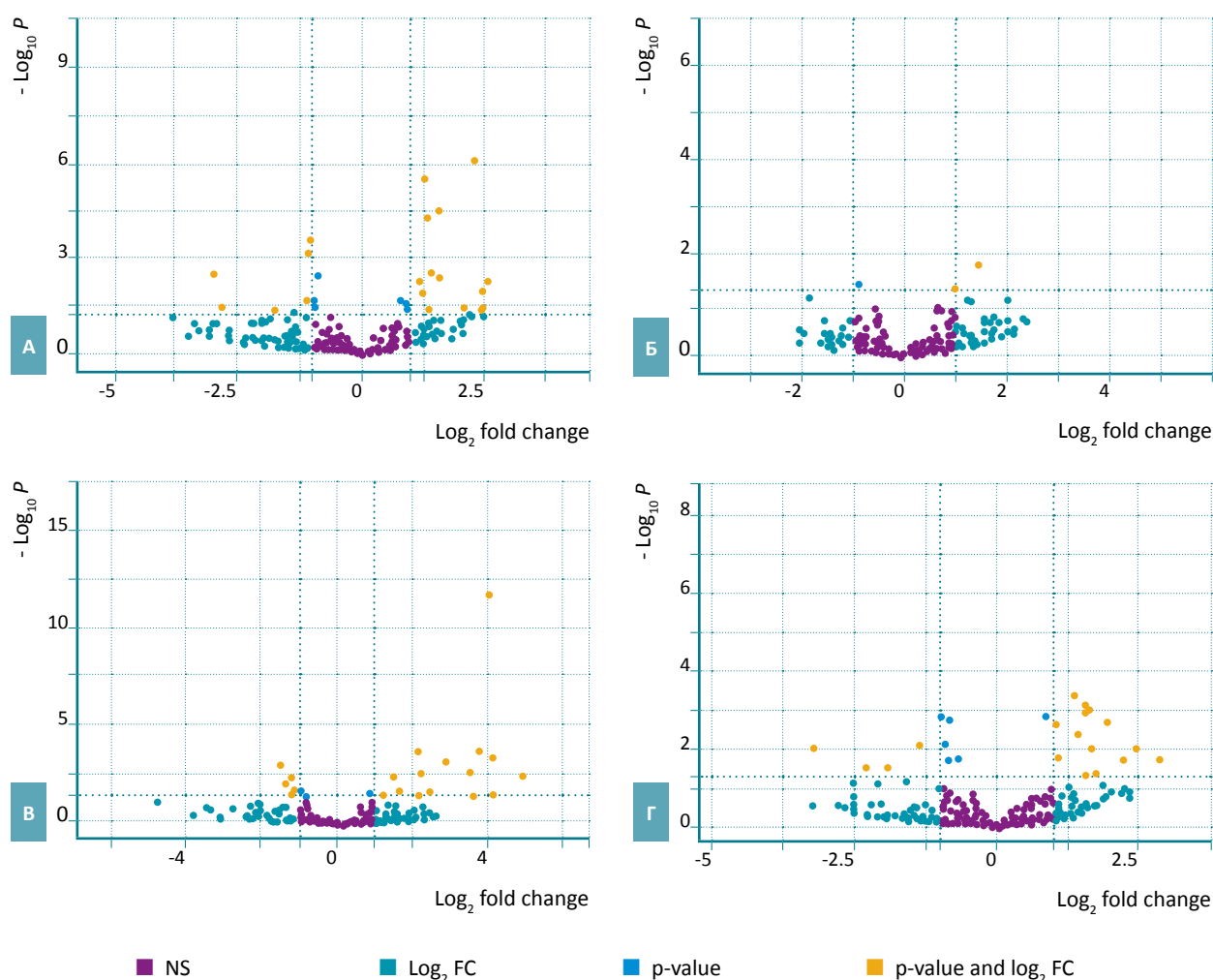


Рис. 1. График рассеивания, демонстрирующий ДЭ микроРНК в плазме крови в группах: А – глиобластомы; Б – астроцитомы, В – олигодендроглиомы, Г – менингиомы. Фиолетовым цветом выделены микроРНК со статистически не значимыми изменениями экспрессии ($|\log_2 FC| \leq 1$ и $p \geq 0,05$); бирюзовым цветом выделены микроРНК, изменения экспрессии которых удовлетворяет условию $|\log_2 FC| > 1$; синим цветом выделены микроРНК, изменения экспрессии которых удовлетворяет условию $p < 0,05$; оранжевым цветом выделены микроРНК, изменения экспрессии которых удовлетворяет обоим условиям $|\log_2 FC| > 1$ и $p < 0,05$.

Fig. 1. A scatter plot showing blood plasma DE microRNAs in groups: A – glioblastomas; Б – astrocytomas, В – oligodendrogliomas, Г – meningiomas.

MicroRNAs with statistically insignificant expression changes ($|\log_2 FC| \leq 1$ and $p \geq 0.05$) are highlighted in purple; microRNAs with expression changes satisfying the condition $|\log_2 FC| > 1$ are highlighted in turquoise; microRNAs with expression changes satisfying the condition $p < 0.05$ are highlighted in blue; microRNAs with expression changes satisfying both $|\log_2 FC| > 1$ and $p < 0.05$ conditions are highlighted in orange.

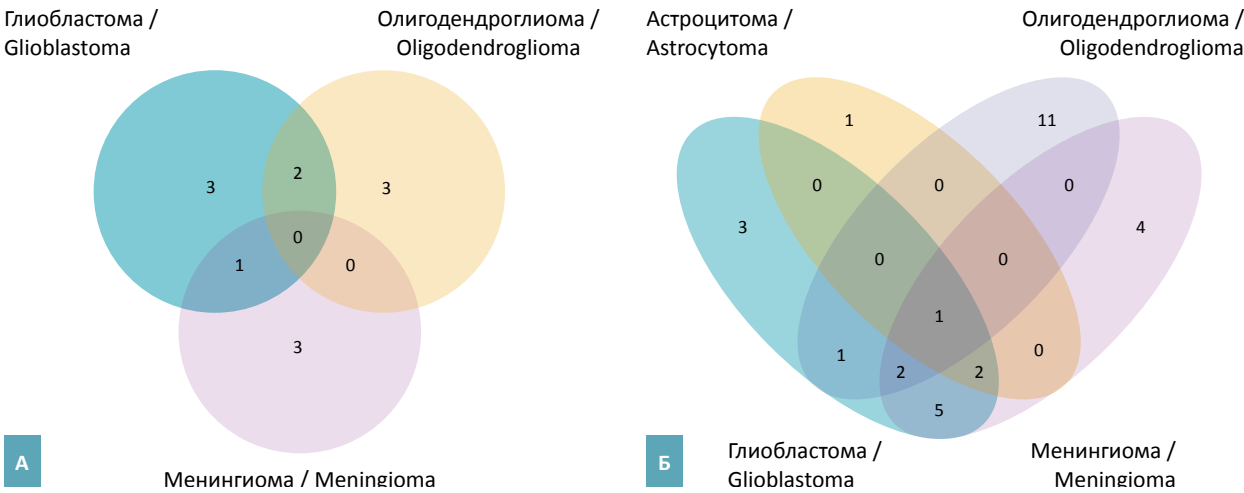


Рис. 2. Диаграммы Венна, демонстрирующие сходства и различия между исследуемыми группами в А) пулах микроРНК со сниженной экспрессией и Б) пулах микроРНК с повышенной экспрессией

Fig. 2. The Venn diagrams demonstrating similarities and differences between the study groups in A: pools of microRNAs with reduced expression and B: pools of microRNAs with increased expression.

Таблица 2. Дифференциально экспрессирующиеся микроРНК, специфичные для различных типов опухолей головного мозга			
Table 2. Differentially expressed microRNAs specific to different types of brain tumors			
Глиобластома / Glioblastoma	Астроцитомы / Astrocytoma	Олигодендроглиомы / Oligodendroglioma	Менингиомы / Meningioma
МикроРНК со сниженной экспрессией / microRNA of decreased expression			
hsa-miR-196a-5p		hsa-let-7b-5p	hsa-miR-1294
hsa-let-7f-5p		hsa-let-7i-5p	hsa-miR-143-3p
hsa-miR-483-3p		hsa-miR-199a-3p	hsa-miR-432-5p
МикроРНК с повышенной экспрессией / microRNA of increased expression			
hsa-miR-197-3p	hsa-miR-24-3p	hsa-let-7c-5p	hsa-miR-17-5p
hsa-miR-576-5p		hsa-miR-122-5p	hsa-miR-186-5p
hsa-miR-942-5p		hsa-miR-148a-3p	hsa-miR-320b
		hsa-miR-193a-5p	hsa-miR-126-5p
		hsa-miR-193b-5p	
		hsa-miR-27b-3p	
		hsa-miR-375-3p	
		hsa-miR-483-3p	
		hsa-miR-483-5p	
		hsa-miR-574-3p	
		hsa-miR-885-3p	

ние корреляции между пулами ДЭ микроРНК, идентифицированными в парных образцах плазмы и опухоли, которую мы наблюдали ранее [18].

Ряд ДЭ микроРНК, выделенных в настоящем исследовании, были валидированы в более ранних работах, включавших пациентов с глиобластомами: сверхэкспрессию hsa-miR-576–5p отмечали в сыворотке больных [19]; hsa-miR-193b–5p – в ликворе [20].

Нами отмечено разнонаправленное изменение в плазме уровня биомаркеров семейства hsa-miR-483: для глиобластом было характерно снижение уровня hsa-miR-483–3p, для олигодендроглиом – повышение уровня hsa-miR-483–3p и hsa-miR-483–5p (табл. 2). В недавней работе Lu S. и соавт. показано снижение экспрессии данного биомаркера в 40 тканевых образцах глиом (без уточнения степени злокачественности) и в опухолевых клеточных линиях. Кроме того, понижающаяся экспрессия hsa-miR-483 коррелировала со сверхэкспрессией предполагаемой мишени SOX3, а также была ассоциирована с общей выживаемостью пациентов [21].

Для некоторых некодирующих РНК довольно полно установлены биологические функции и показаны механизмы участия в онкогенезе. В этом отношении примечательно семейство микроРНК let-7 (miRNA), продемонстрировавшее изменение уровня в плазме больных с глиобластомой, олигодендроглиомой, но не в группе менингиом (табл. 2). Установлено, что члены семейства функционируют как сигнальные молекулы, индуцируя высвобождение микроглией воспалительных цитокинов, модулируя презентацию антигена и ослабляя TLR7-зависимую миграцию клеток [22]. На глиобластомах человека и мыши продемонстрировано значимое изменение уровня микроРНК семейства и торможение роста глиомы мыши GL261 через регуляцию TLR7 [22]. На примере плоскоклеточного рака полости рта с помощью биоинформационного анализа и в эксперименте было показана онкосупрессивная роль hsa-miR-196a [23], для которой выявлено снижение уровня в плазме при глиобластомах (табл. 2). Комплексное исследование подтвердило, что hsa-miR-196a через мишень

аннексин-A1 моделирует активность MAPK-сигналинга и регулирует клеточную миграцию, инвазию и образование колоний [23].

В работе Figueroa J. и соавт. была предложена диагностическая панель для глиом из девяти микроРНК (miR-21, miR-218, miR-193b, miR-331, miR374a, miR548c, miR520f, miR27b и miR-30b), которая проявляла ассоциацию с объемом опухоли и демонстрировала чувствительность 67 % и специфичность 80 % [24]. Отметим в нашем исследовании только одно совпадение с этой панелью для онкогенной miR-193b–5p, специфичной для профиля олигодендроглиом.

При разработке тестов на базе микроРНК предполагалось, что спинномозговая жидкость имеет лучшую диагностическую ценность (чувствительность – 84 % и специфичность – 92 %), чем их уровни в сыворотке [25]. Тем не менее, по мере накопления данных, полученных высокопроизводительными методами [6, 13], надежность и специфичность возможностей малоинвазивного тестирования плазмы могут быть повышены за счет идентификации более чувствительных маркеров и увеличения их количества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши знания о генетических и эпигенетических нарушениях, возникающих при различных типах и степенях злокачественности глиомы, резко возросли за последние годы, и многие изменения (подтвержденные гистопатологическим анализом) теперь могут дополнить основные диагностические методы. Клиническая роль анализа циркулирующих микроРНК, вероятно, может также иметь значение в мониторинге рецидива глиом после лечения.

Полученные на данном этапе нашего исследования результаты представляются перспективными и задают вектор для дальнейшего расширения выборки и валидации полученных данных с целью определения диагностической ценности выбранных биомаркеров и разработки малоинвазивной диагностической тест-системы.

Список источников

1. Pellerino A, Caccese M, Padovan M, Cerretti G, Lombardi G. Epidemiology, risk factors, and prognostic factors of gliomas. Clin Transl Imaging. 2022;10:467–475. <https://doi.org/10.1007/s40336-022-00489-6>
2. Mathew EN, Berry BC, Yang HW, Carroll RS, Johnson MD. Delivering Therapeutics to Glioblastoma: Overcoming Biological Constraints. Int J Mol Sci. 2022 Feb 2;23(3):1711. <https://doi.org/10.3390/ijms23031711>
3. Fisher JP, Adamson DC. Current FDA-Approved Therapies for High-Grade Malignant Gliomas. Biomedicines. 2021 Mar 22;9(3):324. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030324>
4. Кузнецова Н. С., Гурова С. В., Гончарова А. С., Заикина Е. В., Гусарева М. А., Зинькович М. С. Современные подходы к терапии глиобластомы. Южно-Российский онкологический журнал. 2023;4(1):52–64. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-6> EDN: IICMMC

5. Gvaldin DY, Pushkin AA, Timoshkina NN, Rostorguev EE, Nalgiev AM, Kit OI. Integrative analysis of mRNA and miRNA sequencing data for gliomas of various grades. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2020;21:73 <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00119-8>
6. Пушкин А. А., Тимошкина Н. Н., Гвалдин Д. Ю., Дженкова Е. А. Анализ данных высокопроизводительного секвенирования и микрочипов для идентификации ключевых сигнатур микрорибонуклеиновых кислот в глиобластоме. *Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине)*. 2021;8(3):21–33. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-2>
7. Sati ISE, Parhar I. MicroRNAs Regulate Cell Cycle and Cell Death Pathways in Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 17;22(24):13550. <https://doi.org/10.3390/ijms222413550>
8. Mahinfar P, Mansoori B, Rostamzadeh D, Baradaran B, Cho WC, Mansoori B. The Role of microRNAs in Multidrug Resistance of Glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 30;14(13):3217. <https://doi.org/10.3390/cancers14133217>
9. Ahmed SP, Castresana JS, Shahi MH. Role of Circular RNA in Brain Tumor Development. *Cells*. 2022 Jul 6;11(14):2130. <https://doi.org/10.3390/cells11142130>
10. Пушкин А. А., Гвалдин Д. Ю., Тимошкина Н. Н., Росторгуйев Э. Е., Владимиров Л. Ю., Дженкова Е. А. Анализ данных высокопроизводительного секвенирования базы Gene Expression Omnibus для идентификации микрорибонуклеиновых кислот в плазме крови пациентов с глиобластомой. *Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине)*. 2022;9(1):54–64. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-5>
11. Kit OI, Pushkin AA, Alliluyev IA, Timoshkina NN, Gvaldin DY, Rostorguev EE, Kuznetsova NS. Differential expression of microRNAs targeting genes associated with the development of high-grade gliomas. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2022;23(31). <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00245-5>
12. Valihrach L, Androvic P, Kubista M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy. *Mol Aspects Med*. 2020 Apr;72:100825. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.10.002>
13. Пушкин А. А., Кит О. И., Росторгуйев Э. Е., Новикова И. А., Дженкова Е. А., Тимошкина Н. Н., и др. Способ малоинвазивной диагностики менингиом и опухолей глиального ряда с уточнением степени злокачественности. Патент на изобретение 2788814 C1, 24.01.2023.
14. Müller Bark J, Kulasinghe A, Chua B, Day BW, Punyadeera C. Circulating biomarkers in patients with glioblastoma. *Br J Cancer*. 2020 Feb;122(3):295–305. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0603-6>
15. Yi Z, Qu C, Zeng Y, Liu Z. Liquid biopsy: early and accurate diagnosis of brain tumor. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Sep;148(9):2347–2373. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04011-3>
16. Caputo V, Ciardiello F, Corte CMD, Martini G, Troiani T, Napolitano S. Diagnostic value of liquid biopsy in the era of precision medicine: 10 years of clinical evidence in cancer. *Explor Target Antitumor Ther*. 2023;4(1):102–138. <https://doi.org/10.37349/etat.2023.00125>
17. Licursi V, Conte F, Fiscon G, Paci P. MIENTURNET: an interactive web tool for microRNA-target enrichment and network-based analysis. *BMC Bioinformatics*. 2019 Nov 4;20(1):545. <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3105-x>
18. Пушкин А. А., Гвалдин Д. Ю., Петрусенко Н. А., Росторгуйев Э. Е., Кавицкий С. Э., Тимошкина Н. Н. Уровень опухолевых и внеклеточных микроРНК у пациентов с глиальными опухолями головного мозга. Современные проблемы науки и образования. 2023;5. <https://doi.org/10.17513/spno.32954>
19. Dong L, Li Y, Han C, Wang X, She L, Zhang H. miRNA microarray reveals specific expression in the peripheral blood of glioblastoma patients. *Int J Oncol*. 2014 Aug;45(2):746–756. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2459>
20. Akers JC, Hua W, Li H, Ramakrishnan V, Yang Z, Quan K, et al. A cerebrospinal fluid microRNA signature as biomarker for glioblastoma. *Oncotarget*. 2017 Jun 1;8(40):68769–68779. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18332>
21. Lu S, Yu Z, Zhang X, Sui L. MiR-483 Targeted SOX3 to Suppress Glioma Cell Migration, Invasion and Promote Cell Apoptosis. *Onco Targets Ther*. 2020 Mar 9;13:2153–2161. <https://doi.org/10.2147/ott.s240619>
22. Buonfiglioli A, Efe IE, Guneykaya D, Ivanov A, Huang Y, Orlowski E, et al. let-7 MicroRNAs Regulate Microglial Function and Suppress Glioma Growth through Toll-Like Receptor 7. *Cell Rep*. 2019 Dec 10;29(11):3460–3471.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.029>
23. Duan ML, Du XM. The Crosstalk between MicroRNA-196a and Annexin-A1: A Potential Mechanism for Oral Squamous Cell Carcinoma Progression. *Indian J Pharm Sci*. 2022;84(5):144–151. <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.spl.581>
24. Akers JC, Hua W, Li H, Ramakrishnan V, Yang Z, Quan K, et al. A cerebrospinal fluid microRNA signature as biomarker for glioblastoma. *Oncotarget*. 2017 Jun 1;8(40):68769–68779. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18332>
25. Gao F, Cui Y, Jiang H, Sui D, Wang Y, Jiang Z, et al. Circulating tumor cell is a common property of brain glioma and promotes the monitoring system. *Oncotarget*. 2016 Nov 1;7(44):71330–71340. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11114>

References

1. Pellerino A, Caccese M, Padovan M, Cerretti G, Lombardi G. Epidemiology, risk factors, and prognostic factors of gliomas. *Clin Transl Imaging*. 2022;10:467–475. <https://doi.org/10.1007/s40336-022-00489-6>
2. Mathew EN, Berry BC, Yang HW, Carroll RS, Johnson MD. Delivering Therapeutics to Glioblastoma: Overcoming Biological Constraints. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 2;23(3):1711. <https://doi.org/10.3390/ijms23031711>
3. Fisher JP, Adamson DC. Current FDA-Approved Therapies for High-Grade Malignant Gliomas. *Biomedicines*. 2021 Mar 22;9(3):324. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030324>
4. Kuznetsova NS, Gurova SV, Goncharova AS, Zaikina EV, Gusareva MA, Zinkovich MS. Modern approaches to glioblastoma therapy. *South Russian Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-6> EDN: IICMMC
5. Gvaldin DY, Pushkin AA, Timoshkina NN, Rostorguev EE, Nalgiev AM, Kit OI. Integrative analysis of mRNA and miRNA sequencing data for gliomas of various grades. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2020;21:73 <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00119-8>
6. Pushkin AA, Dzenkova EA, Timoshkina NN, Gvaldin DY. Data analysis of high-throughput sequencing and microarray to identify key signatures of microribonucleic acids in glioblastoma. *Research and Practical Medicine Journal*. 2021;8(3):21–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-2>
7. Sati ISEE, Parhar I. MicroRNAs Regulate Cell Cycle and Cell Death Pathways in Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 17;22(24):13550. <https://doi.org/10.3390/ijms222413550>
8. Mahinfar P, Mansoori B, Rostamzadeh D, Baradaran B, Cho WC, Mansoori B. The Role of microRNAs in Multidrug Resistance of Glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 30;14(13):3217. <https://doi.org/10.3390/cancers14133217>
9. Ahmed SP, Castresana JS, Shahi MH. Role of Circular RNA in Brain Tumor Development. *Cells*. 2022 Jul 6;11(14):2130. <https://doi.org/10.3390/cells11142130>
10. Pushkin AA, Gvaldin DY, Timoshkina NN, Rostorguev EE, Vladimirova LY, Dzenkova EA. Analysis of Gene Expression Omnibus high-throughput sequencing data for the determination of microribonucleic acids in the blood plasma of patients with glioblastomas. *Research and Practical Medicine Journal*. 2022;9(1):54–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-1-5>
11. Kit OI, Pushkin AA, Alliluyev IA, Timoshkina NN, Gvaldin DY, Rostorguev EE, Kuznetsova NS. Differential expression of microRNAs targeting genes associated with the development of high-grade gliomas. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2022;23(31). <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00245-5>
12. Valihrach L, Androvic P, Kubista M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy. *Mol Aspects Med*. 2020 Apr;72:100825. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.10.002>
13. Pushkin AA, Kit OI, Rostorguev EE, Novikova IA, Dzenkova EA, Timoshkina NN, et al. A method for minimally invasive diagnosis of meningiomas and glial tumors with clarification of the grade of malignancy. A patent for an invention 2788814 C1, 01.24.2023. (In Russ.).
14. Müller Bark J, Kulasinghe A, Chua B, Day BW, Punyadeera C. Circulating biomarkers in patients with glioblastoma. *Br J Cancer*. 2020 Feb;122(3):295–305. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0603-6>
15. Yi Z, Qu C, Zeng Y, Liu Z. Liquid biopsy: early and accurate diagnosis of brain tumor. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Sep;148(9):2347–2373. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04011-3>
16. Caputo V, Ciardiello F, Corte CMD, Martini G, Troiani T, Napolitano S. Diagnostic value of liquid biopsy in the era of precision medicine: 10 years of clinical evidence in cancer. *Explor Target Antitumor Ther*. 2023;4(1):102–138. <https://doi.org/10.37349/etat.2023.00125>
17. Licursi V, Conte F, Fiscon G, Paci P. MIENTURNET: an interactive web tool for microRNA-target enrichment and network-based analysis. *BMC Bioinformatics*. 2019 Nov 4;20(1):545. <https://doi.org/10.1186/s12859-019-3105-x>
18. Pushkin AA, Gvaldin DY, Petrusenko NA, Rostorguev EE, Kavitskiy SE, Timoshkina NN. miRNA levels of tumours and plasma in glioma patients. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.32954>
19. Dong L, Li Y, Han C, Wang X, She L, Zhang H. miRNA microarray reveals specific expression in the peripheral blood of glioblastoma patients. *Int J Oncol*. 2014 Aug;45(2):746–756. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2459>
20. Akers JC, Hua W, Li H, Ramakrishnan V, Yang Z, Quan K, et al. A cerebrospinal fluid microRNA signature as biomarker for glioblastoma. *Oncotarget*. 2017 Jun 1;8(40):68769–68779. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18332>
21. Lu S, Yu Z, Zhang X, Sui L. MiR-483 Targeted SOX3 to Suppress Glioma Cell Migration, Invasion and Promote Cell Apoptosis. *Onco Targets Ther*. 2020 Mar 9;13:2153–2161. <https://doi.org/10.2147/ott.s240619>
22. Buonfiglioli A, Efe IE, Guneykaya D, Ivanov A, Huang Y, Orłowski E, et al. let-7 MicroRNAs Regulate Microglial Function and Suppress Glioma Growth through Toll-Like Receptor 7. *Cell Rep*. 2019 Dec 10;29(11):3460–3471.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.029>
23. Duan ML, Du XM. The Crosstalk between MicroRNA-196a and Annexin-A1: A Potential Mechanism for Oral Squamous Cell Carcinoma Progression. *Indian J Pharm Sci*. 2022;84(5):144–151 <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.spl.581>

24. Akers JC, Hua W, Li H, Ramakrishnan V, Yang Z, Quan K, et al. A cerebrospinal fluid microRNA signature as biomarker for glioblastoma. *Oncotarget*. 2017 Jun 1;8(40):68769–68779. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18332>
25. Gao F, Cui Y, Jiang H, Sui D, Wang Y, Jiang Z, et al. Circulating tumor cell is a common property of brain glioma and promotes the monitoring system. *Oncotarget*. 2016 Nov 1;7(44):71330–71340. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11114>

Информация об авторах:

Гвалдин Дмитрий Юрьевич – к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8633-2660>, SPIN: 8426-9283, AuthorID: 1010353, Scopus Author ID: 57215777880, ResearcherID: AAA-9894-2020

Петрусенко Наталья Александровна ✉ – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-6111>, SPIN: 5577-3805, AuthorID: 960639, Scopus Author ID: 57216917933, ResearcherID: AGE-9461-2022

Росторгуев Эдуард Евгеньевич – д.м.н., врач-нейрохирург отделения нейроонкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, Scopus Author ID: 57196005138, ResearcherID: AAK-6852-2020

Димитриади Сергей Николаевич – д.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>, SPIN: 8337-8141, AuthorID: 692389, Scopus Author ID: 57076760200

Кавицкий Сергей Эммануилович – врач-нейрохирург консультативно-диагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6924-8974>, SPIN: 6437-0420, AuthorID: 734582

Тимошкина Наталья Николаевна – к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>, SPIN: 9483-4330, AuthorID: 633651, Scopus Author ID: 24077206000, ResearcherID: D-3876-2018

Information about authors:

Dmitry Yu. Gvaldin – Cand. Sci. (Biology), Researcher at the Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8633-2660>, SPIN: 8426-9283, AuthorID: 1010353, Scopus Author ID: 57215777880, ResearcherID: AAA-9894-2020

Natalia A. Petrusenko ✉ – Junior Research Associate at the Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7919-6111>, SPIN: 5577-3805, AuthorID: 960639, Scopus Author ID: 57216917933, ResearcherID: AGE-9461-2022

Eduard E. Rostorguev – Dr. Sci. (Medicine), neurosurgeon, Department of Neuro-Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2937-0470>, SPIN: 8487-9157, AuthorID: 794808, Scopus Author ID: 57196005138, ResearcherID: AAK-6852-2020

Sergey N. Dimitriadi – Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Oncourology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>, SPIN: 8337-8141, AuthorID: 692389, Scopus Author ID: 57076760200

Sergey E. Kavitskiy – neurosurgeon, consultative and diagnostic department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6924-8974>, SPIN: 6437-0420, AuthorID: 734582

Natalia N. Timoshkina – Cand. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>, SPIN: 9483-4330, AuthorID: 633651, Scopus Author ID: 24077206000, ResearcherID: D-3876-2018

Участие авторов:

Гвалдин Д. Ю. – концепция и дизайн исследования, проведение генетического исследования, статистическая обработка данных, написание текста;
Петрусенко Н. А. – сбор и анализ данных, проведение генетического исследования;
Росторгуев Э. Е. – сбор клинической информации, ведение пациентов;
Димитриади С. Н. – научное редактирование;
Кавицкий С. Э. – сбор биологического материала и клинической информации, ведение пациентов;
Тимошкина Н. Н. – научное редактирование, написание текста статьи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Gvaldin D. Yu. – development of research concept and design, genetic research, carrying out statistical data processing, text writing;
Petrusenko N. A. – carrying out data collection and analysis, performing genetic research;
Rostorguev E. E. – carrying out collection of clinical information, patient management;
Dimitriadi S. N. – carrying out scientific editing;
Kavitskiy S. E. – collection of biological material and clinical information, patient management;
Timoshkina N. N. – performing scientific editing, writing the text of the article.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Тиреоидный статус у пациентов на ранних стадиях рака различной локализации

В. А. Бандовкина[✉], Е. М. Франциянц, А. М. Салатова, М. А. Енгибарян,
В. Л. Волкова, Н. Д. Черярина

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования. Определить состояние тиреоидного статуса первичных онкологических пациентов на ранних стадиях рака тела матки, рака почки, рака молочной железы, меланомы кожи и рака легкого без эндокринной патологии в анамнезе.

Пациенты и методы. У 132 больных раком молочной железы, раком тела матки, раком легкого, раком почки и меланомой кожи (средний возраст пациентов 55 лет) в сыворотке крови радиоизотопным методом (РИА) определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов (ТГ) Т4 и Т3 общих и свободных форм. Группу сравнения составили практически здоровые доноры.

Результаты. Только при меланоме кожи уровень ТТГ в сыворотке крови был снижен в 1,5 раза ($p < 0,05$). Содержание Т4 оказалось снижено в 1,4–1,7 раза ($p < 0,05$) при раке тела матки и раке почки, но повышено у больных раком легкого и 16 % пациенток больных раком молочной железы в 1,4–1,7 раза ($p < 0,05$). Низкий в 1,3–1,5 раза ($p < 0,05$) уровень Т3 обнаружен при раке молочной железы, раке почки, меланоме кожи, тогда как повышенный в 1,6 раза ($p < 0,05$) – при раке тела матки. Выявленные изменения ТГ по типу клинического гипертиреоза – возрастание в 1,8 раз ($p < 0,05$) FT3 на фоне низкого ТТГ в крови у больных меланомой кожи, и по типу гипертироксинемии у больных раком легкого и раком молочной железы, заключающиеся в повышении концентраций Т4 и FT3, а у пациенток больных раком тела матки свободной и общей формы Т3, а также FT4, без изменения ТТГ в сыворотке крови больных могут быть связаны с особенностями злокачественной патологии, так как известно, что ТГ являются стимуляторами пролиферации и могут накапливаться в опухолях.

Заключение. Развитие злокачественной опухоли даже на ранних стадиях заболевания воспринимается организмом как угрожающее гомеостазу состояние, и ответом на возникновение неоплазмы является реакция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной регуляторной оси, в результате чего у больных формируется синдром эутиреоидного расстройства.

Ключевые слова:

синдром эутиреоидного расстройства, тиреотропный гормон, тиреоидные гормоны, онкологические пациенты

Для цитирования: Бандовкина В. А., Франциянц Е. М., Салатова А. М., Енгибарян М. А., Волкова В. Л., Черярина Н. Д. Тиреоидный статус у пациентов на ранних стадиях рака различной локализации. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(2): 46-56. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-4> EDN: MRWPSD

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

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

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания №7 от 08.08.2022). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 01.02.2024; одобрена после рецензирования 10.04.2024; принята к публикации 20.05.2024.

© Бандовкина В. А., Франциянц Е. М., Салатова А. М., Енгибарян М. А., Волкова В. Л., Черярина Н. Д., 2024

Thyroid status in patients with early stages of cancer of various localization

V. A. Bandovkina✉, E. M. Frantsiyants, A. M. Salatova, M. A. Engibaryan, V. L. Volkova, N. D. Cheryarina

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

✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To determine the thyroid status of primary cancer patients in the early stages of uterine body cancer, kidney cancer, breast cancer, skin melanoma and lung cancer without a history of endocrine pathology.

Patients and methods. The content levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroid hormones (THs) T4 and T3 of total and free forms were determined in the blood serum by RIA method in 132 patients with breast cancer, uterine body cancer, lung cancer, kidney cancer and skin melanoma (average age 55 years). The comparison group consisted of practically healthy donors.

Results. Only in skin melanoma, serum TSH levels were reduced by 1.5 times ($p < 0.05$). The T4 content was reduced by 1.4–1.7 times ($p < 0.05$) in uterine body cancer and kidney cancer, increased in lung cancer patients and 16 % of breast cancer patients by 1.4–1.7 times though ($p < 0.05$). A 1.3–1.5-fold low ($p < 0.05$) T3 level was found in breast cancer, kidney cancer, and skin melanoma, while an 1.6-fold increase ($p < 0.05$) was found in uterine body cancer. The revealed changes in THs by the type of clinical hyperthyroidism are an increase of 1.8 times ($p < 0.05$) FT3 on the background of low TSH in the blood in patients with skin melanoma, and by the type of hyperthyroxinemia in patients with lung cancer and breast cancer, consisting in increased concentrations of T4 and FT3, and with free and total T3 levels in patients uterine body cancer, as well as FT4, without changes in TSH in the blood serum of patients, may be associated with the features of malignant pathology, since it is known that THs are proliferation stimulants and can build up in tumors.

Conclusion. The development of a malignant tumor even in the early stages of the disease is perceived by the body as a threat for homeostasis and the response to the occurrence of neoplasm is the reaction of the hypothalamic-pituitary-thyroid regulatory axis. As an outcome, patients develop euthyroid disorder syndrome.

Keywords:

euthyroid disorder syndrome, thyroid stimulating hormone, thyroid hormones, cancer patients

For citation: Bandovkina V. A., Frantsiyants E. M., Salatova A. M., Engibaryan M. A., Volkova V. L., Cheryarina N. D. Thyroid status in patients with early stages of cancer of various localization. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(2): 46-56. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-4> EDN: MRWPSD

For correspondence: Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), leading research associate at the laboratory of malignant tumor pathogenesis study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

Compliance with ethical standards: the work followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013.

The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the NMRC for oncology (extract from the protocol of the meeting No. 7 dated 08.08.2022). Informed consent was obtained from all participants in the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 01.02.2024; approved after reviewing 10.04.2024; accepted for publication 20.05.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Функции гормонов щитовидной железы многообразны и включают регулировку энергетического и пластического обменов, пролиферации и дифференцировки, репродукции, нейрогенеза и многое другое [1]. Любое стрессорное внешнее или внутреннее воздействие влияет на тиреоидный баланс, что дает возможность сохранять гомеостаз. Колебания уровня гормонов щитовидной железы коррелируют с различными заболеваниями, избыток тиреоидных гормонов (ТГ) может привести к фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности [2]. Недостаток тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) связан с высоким риском развития гипертонии, дислипидемии и диабета 2-го типа [3].

Синдром нетиреоидного заболевания или синдром эутиреоидного расстройства распространен среди госпитализированных пациентов и регистрируется как при остром, так и при хроническом стрессе, голодании, различных инфекциях, травмах, хирургическом вмешательстве, а также злокачественных новообразованиях [4]. Патогенез синдрома эутиреоидного расстройства не полностью понятен, а этиология многофакторна и варьирует в своих проявлениях, тем не менее, при данном синдроме щитовидная железа не имеет признаков патологии, но происходит нарушение баланса соотношения общих и свободных форм Т3 и Т4 в сочетании с отсутствием взаимодействия с центральными регуляторными звеньями гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Не совсем понятно, является ли синдром эутиреоидного расстройства неспецифической метаболической адаптацией к стрессу у больных в критическом состоянии или его следует рассматривать как специфическую реакцию на болезнь, требующую коррекции [5].

У больных в критических состояниях могут выявляться различные изменения содержания ТГ в сыворотке: низкие концентрации в плазме Т3, низкие или нормальные концентрации в плазме Т4, повышенный уровень rТ3 в плазме в присутствии нормального, сниженного или повышенного показателя тиреотропного гормона (ТТГ). В совокупности все эти изменения отличаются от изменений при первичных и вторичных заболеваниях щитовидной железы, что и объясняет название «нетиреоидное заболевание». Помимо типичных и клинически измеримых изменений параметров гормонов щитовидной железы, существуют изменения в центральной регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной регуляторной оси, а также изменения в периферических компонентах оси щитовидной железы, которые могут различаться в зависимости от ткани, типа и тяжести заболевания [6].

В связи с пандемией COVID-19 возросла частота упоминания о синдроме эутиреоидного расстройства в научных публикациях [6–8]. Это не удивительно, во-первых, у больных COVID-19 достаточно часто выявляли тяжелое течение заболевания, сопровождающееся критическим состоянием больных. Во-вторых, рецепторы SARS-CoV-2 – ACE-2 были обнаружены в щитовидной железе и гипоталамусе, что делает их подходящими мишенями для проникновения вируса [6]. SARS-CoV-2, по-видимому, напрямую влияет на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную регуляторную ось, а также на саму щитовидную железу, вызывая системную воспалительную реакцию [8]. Мы предполагаем, что в ближайшие годы после пандемии COVID-19 здравоохранение столкнется с увеличением количества пациентов с тиреоидным дисбалансом как последствием перенесенного вирусного заболевания.

У онкологических больных следует учитывать тот факт, что взаимодействие злокачественной опухоли и организма оказывает существенное влияние на все регуляторные системы, затрагивает центральную нервную систему (ЦНС) и изменяет функциональную активность всех регуляторных осей, формируя так называемую «опухолевую болезнь», которая по силе воздействия также является критическим, угрожающим гомеостазу состоянием [9]. Поскольку возникновение и прогрессирование рака подрывают и перенаправляют механизмы развития и регенерации, ЦНС и основные регуляторные оси вовлечены во все аспекты патофизиологии рака. В свою очередь, злокачественная опухоль и соответствующие методы противоопухолевого лечения способствуют формированию патологических петель обратной связи, которые могут привести к дисфункции регуляторных систем на разных иерархических уровнях [10].

Имеется ряд публикаций, которые свидетельствуют о том, что у больных раком, ранее не имевших в анамнезе эндокринных нарушений, выявляется дисбаланс ТГ в крови [11]. Научные исследования о клинических наблюдениях состояния щитовидной железы у больных нетиреоидным раком достаточно разноречивы, что объясняется несколькими фактами. Во-первых, симптомы гипо- и гипертиреоза, особенно в их субклинических формах, недостаточно конкретны, имеют смазанную картину и часто маскируются проявлением основного, злокачественного заболевания [12]. Во-вторых, мы предполагаем, что важную роль в интенсивности проявлений данных симптомов могут играть возраст и пол больных, гистология и распространенность злокачественного процесса, этап лечения и наличие метастазов. Немаловажную роль играет и объем эндокринологического исследования, так как зачастую полагают достаточным исследование уровня ТТГ в сыворотке

крови, изменение показателей которого происходит далеко не всегда, так как нарушение регуляторных связей между центральными и периферическими звеньями в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной регуляторной оси при злокачественном процессе уже показано в экспериментальных исследованиях [13].

Кроме того, было показано, что концентрации ТГ в тканях не обязательно отражают низкие концентрации ТГ в сыворотке и могут снижаться, оставаться неизменными или даже увеличиваться в зависимости от изучаемого органа и типа заболевания [14]. Эти дифференциальные изменения теперь имеют прочную основу в молекулярных исследованиях органоспецифических транспортеров, рецепторов и дейодиназ [15].

Цель исследования: определить состояние тиреоидного статуса первичных онкологических пациентов на ранних стадиях рака тела матки, рака почки, рака молочной железы, меланомы кожи и рака легкого без эндокринной патологии в анамнезе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены данные о первичных больных обоего пола 45–59 лет с клинически и морфологически установленным диагнозом: рак молочной железы ($n = 25$) $T_2N_0M_0$, рак тела матки ($n = 25$) IB–II стадия процесса, рак легкого ($n = 28$) $T_{1-2}N_0M_0$, локализованный рак почки ($n = 29$) $T_1N_0M_0$ и меланома кожи ($n = 25$) $T_{1a-2a}N_0M_0$. Пациенты находились на учете в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» г. Ростов-на-Дону с 2010 по 2015 г.

Среди больных раком тела матки 64 % женщин имели алиментарный тип ожирения с ИМТ ≥ 30 , остальные пациентки имели ИМТ ≤ 25 . Все обследованные пациенты не имели в анамнезе заболеваний щитовидной железы, не принимали йодсодержащие препараты и не проходили лечение, способствующее изменению тиреоидного статуса. Группу для лабораторных исследований референтных и средних показателей нормы (группа сравнения) составили 20 практически здоровых мужчин и 22 практически здоровые женщины (средний возраст $53,5 \pm 8,6$), которым в сыворотке крови определяли уровень тиреоидных гормонов и ТТГ. Так как значимых половых различий в показателях гормонов щитовидной железы и ТТГ выявлено не было, мы объединили их в одну группу сравнения без деления с учетом половой принадлежности. У всех пациентов на момент поступления в лечебное учреждение стандартным радиоизотопным методом (РИА) в сыворотке крови определяли уровень ТТГ, Т4 и Т3 общих и свободных форм. Все пациенты дали письменное

согласие на использование данных их амбулаторных карт и биологического материала для научно-исследовательских целей. Все пациенты, результаты исследования показателей которых были включены в исследование, проходили лечение и были обследованы до 2019 года, что исключает влияние вируса SARS-COV-2 на тиреоидный статус и на течение злокачественного процесса. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 10». Данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Оценка достоверности различий между показателями в сравниваемых группах осуществлялась параметрическим методом по t – критерию Стьюдента и непараметрическим методом – критерий Манна – Уитни в зависимости от наличия или отсутствия нормальности распределения. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было установлено, что только у больных меланомой концентрация ТТГ в сыворотке крови оказалась значимо в 1,5 раза ниже показателей группы сравнения ($p < 0,05$). Остальные первичные больные не имели отличий уровня ТТГ в сыворотке крови от показателей здоровых доноров (табл. 1).

В ходе исследования оказалось, что уровень общей формы Т4 в сыворотке крови имел зависимость от локализации злокачественной опухоли: у всех больных раком легкого и 16 % пациенток больных раком молочной железы концентрация Т4 значимо превышала показатели в группе сравнения в 1,4 раза и в 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно, у всех больных раком почки и раком тела матки, напротив, уровень был значимо ниже в 1,4 раза и в 1,7 раза ($p < 0,05$), и только у пациентов с меланомой кожи содержание Т4 в крови не имело значимых отличий от показателей нормы, несмотря на сниженный уровень ТТГ.

Что касается свободной формы Т4, то нами было установлено, что у больных раком почки его концентрация в крови была ниже, чем в группе сравнения, в 1,5 раза ($p < 0,05$). У больных раком тела матки уровень FT4 в крови был, напротив, значимо выше, чем у доноров, в 1,4 раза ($p < 0,05$), несмотря на сниженное содержание в крови общей формы гормона.

Концентрация Т3 в крови была значимо снижена в 1,3–1,5 раза ($p < 0,05$) у пациентов со злокачественными опухолями молочной железы, почки и с меланомой кожи и только у больных раком тела матки уровень Т3 превышал показатели в группе сравнения в 1,6 раза ($p < 0,05$). Пациенты с опухолями легкого

не имели значимых отличий от показателей в группе сравнения в значениях ТЗ.

Свободная форма ТЗ оказалась повышенной по сравнению с показателями в группе сравнения у больных раком тела матки и меланомой кожи в среднем в 1,8 раза ($p < 0,05$), при раке молочной железы и раке легкого в среднем в 1,3 раза ($p < 0,05$),

но снижена в 1,5 раза ($p < 0,05$) у пациентов со злокачественными опухолями почек.

Нами был проведен расчет коэффициентов соотношения общих форм ТГ к свободным, демонстрирующий баланс между депонированными и активными молекулами, а также Т4 к ТЗ, показывающий работу дейодиназ и преобразование из Т4 более

Таблица 1. Уровень ТГ и ТТГ в сыворотке крови у первичных онкологических больных без эндокринной патологии в анамнезе

Table 1. The level of thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone in the blood serum of primary cancer patients without a history of endocrine pathology

Группы / Groups	Средний возраст, лет / Average age, years old	ТТГ, $\mu\text{МЕ/л}$ / TSH, $\mu\text{МЕ/L}$	Т4, нмоль/л / T4, nM/L	FT4 пмоль/л / FT4 pM/L	ТЗ, нмоль/л / T3 nM/L	FT3 пмоль/л / FT3 nM/L
Группа сравнения / Comparison group		$1,80 \pm 0,20$	$117,5 \pm 3,2$	$17,0 \pm 1,89$	$2,10 \pm 0,09$	$3,89 \pm 0,28$
Больные раком молочной железы / Breast cancer patients	$53,5 \pm 3,6$	$1,80 \pm 0,30$	$100,81 \pm 6,70$ $206,70 \pm 18,0^1$	$14,80 \pm 0,60$	$1,60 \pm 0,08^*$	$4,90 \pm 0,10^*$
Больные раком почки / Kidney cancer patients	$56,7 \pm 7,9$	$1,50 \pm 0,20$	$81,3 \pm 2,44^*$	$11,3 \pm 0,98^*$	$1,40 \pm 0,17^*$	$2,6 \pm 0,25^*$
Больные меланомой кожи / Skin melanoma patients	$55,3 \pm 6,8$	$1,20 \pm 0,10^*$	$97,30 \pm 4,90$	$18,90 \pm 1,50$	$1,41 \pm 0,07^*$	$7,10 \pm 0,30^*$
Больные раком тела матки / Uterine body cancer patients	$55,2 \pm 1,7$	$1,76 \pm 0,30$	$68,80 \pm 7,12^*$	$24,0 \pm 1,10^*$	$3,30 \pm 0,40^*$	$7,0 \pm 0,30^*$
Больные раком легкого / Lung cancer patients	$52,7 \pm 3,9$	$1,70 \pm 0,10$	$167,80 \pm 12,90^1$	$16,0 \pm 1,80$	$2,30 \pm 0,20$	$5,0 \pm 0,20^*$

Примечание: * – значимые отличия по сравнению с показателями группы сравнения ($p < 0,05$).

Note: * – significant differences compared to the indicators of the comparison group ($p < 0.05$).

Таблица 2. Соотношение ТГ в сыворотке крови у первичных онкологических пациентов

Table 2. The ratio of thyroid hormones in blood serum in primary cancer patients

Группы / Group	T4/FT4	T3/FT3	T4/T3	FT4/FT3
Группа сравнения / Comparison group	$6,86 \pm 0,65$	$0,54 \pm 0,05$	$55,17 \pm 5,1$	$4,35 \pm 0,31$
Больные раком молочной железы / Breast cancer patients	$6,81 \pm 0,63$ $14,01 \pm 1,2^*$	$0,33 \pm 0,03^*$	$63,0 \pm 4,7$ $128,8 \pm 9,5^*$	$3,02 \pm 0,28^*$
Больные раком почки / Kidney cancer patients	$7,19 \pm 0,69$	$0,54 \pm 0,04$	$58,1 \pm 4,8$	$4,35 \pm 0,35$
Больные меланомой кожи / Skin melanoma patients	$4,99 \pm 0,47^*$	$0,20 \pm 0,02^*$	$69,0 \pm 6,1$	$2,59 \pm 0,21^*$
Больные раком тела матки / Uterine body cancer patients	$2,87 \pm 0,22^*$	$0,47 \pm 0,04$	$20,85 \pm 1,8^*$	$3,43 \pm 0,35^*$
Больные раком легкого / Lung cancer patients	$10,49 \pm 0,98^*$	$0,46 \pm 0,04$	$72,96 \pm 6,5$	$3,2 \pm 0,31^*$

Примечание: * – значимые отличия по сравнению с показателями группы сравнения ($p < 0,05$).

Note: * – significant differences compared to the indicators of the comparison group ($p < 0.05$).

активного Т3. Оказалось, что у всех больных раком легких и у 16 % пациенток больных раком молочной железы соотношение Т4/FT4 смещалось в сторону связанного, не доступного для реакций Т4 – коэффициент был выше, чем в группе сравнения, в 1,5 раза и в 2 раза соответственно ($p < 0,05$). В то же время у всех женщин со злокачественной опухолью эндометрия и у пациентов с меланомой кожи, напротив, баланс смещался в сторону превалирования свободной, активной формы Т4, коэффициент был снижен в 2,4 раза и в 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно. Только у больных раком почки соотношение Т4/FT4 не имело значимых отличий от показателей в группе сравнения (табл. 2).

Расчет коэффициента соотношения Т3/FT3 своим снижением у больных раком молочной железы и меланомой кожи в 1,6 раза ($p < 0,05$) и в 2,7 раза соответственно показал, что у этих пациентов превалировала свободная, активная форма Т3. При раке почки, раке тела матки и раке легкого коэффициент соотношения Т3/FT3 не имел значимых отличий от показателей группы сравнения, то есть соотношение свободной и общей формы Т3 в сыворотке крови было такое же, как и в группе сравнения.

Работу дейодиназ в какой-то мере демонстрирует соотношение Т4/Т3. Оказалось, что у 16 % больных раком молочной железы тормозится выработка Т3 из Т4 – соотношение Т4/Т3 выше нормы в 2,3 раза. У всех больных раком тела матки напротив, Т4/Т3 ниже показателей группы сравнения в 2,6 раза. У пациентов с остальными локализациями нами не выявлены значимые изменения в соотношении Т4/Т3.

Регуляция гормонов щитовидной железы отражается в изменении соотношения FT4/FT3. Расчет коэффициента FT4/FT3 показал превалирование более активного Т3 у больных раком молочной железы, меланомой кожи, раком тела матки и раком легкого в 1,3–1,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в группе сравнения. Только при раке почки данный коэффициент не имел значимых отличий от показателей группы сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рак является хроническим заболеванием, поэтому вполне оправданно рассматривать его как непрерывную совокупность процессов и явлений в организме, которые приводят к изменению работы всех регуляторных систем, поддерживающих гомеостаз. Многие исследования в клинике и эксперименте изучали связь злокачественной патологии и дисфункции щитовидной железы [14, 16–19].

Несмотря на то, что в нашем исследовании все пациенты были на начальных клинических стадиях

онкологического заболевания и критического состояния, характерного для больных отделений интенсивной терапии, у них не было, мы полагаем, что для всех оказалось характерно состояние синдрома эутиреоидного расстройства, проявляющегося по разному типу и имеющего некоторую специфику, обусловленную наличием злокачественной опухоли. В нашем исследовании только у больных меланомой кожи на ранних стадиях заболевания было выявлено статистически значимое снижение уровня ТТГ, опухоли других изученных локализаций не вызывали изменения показателей ТТГ в сыворотке крови. Практически, синдром эутиреоидного расстройства является противоположностью группы субклинических и клинических заболеваний щитовидной железы, при которой аномальным может быть только уровень ТТГ, но не уровень ТГ [20]. Van den Berghe G. [21] писал о том, что синдром эутиреоидного расстройства имеет «разные лица». Связано это может быть с различными физиологическими основами данного синдрома: включая ингибиторы связывания ТГ с белками или ядерными рецепторами, измененные концентрации белков, связывающих гормоны щитовидной железы, и их аффинность связывания, измененные транспортеры гормонов щитовидной железы, изменения в экспрессии и активности дейодиназ гормонов щитовидной железы, изменения в экспрессии рецептора гормона щитовидной железы, изменения в центральной регуляции оси щитовидной железы, а также изменения в периферических компонентах оси щитовидной железы [21]. Наши исследования полностью подтверждают это утверждения, так как показатели ТГ и ТТГ обследованных первичных больных демонстрируют многообразие отклонений, которые могут быть связаны с различными механизмами формирования синдрома эутиреоидного расстройства.

Можно сказать, что у больных раком молочной железы в основе механизма развития синдрома низкого содержания общего Т3 лежит уменьшение его конверсии из Т4, возможно за счет подавления окислительным стрессом активности дейодиназ. Поскольку ТТГ-секретирующая функция гипофиза регулируется в основном свободными формами ТГ, повышение в сыворотке крови FT3 у больных раком молочной железы, раком тела матки и раком легкого при сохранении физиологически нормальной продукции ТТГ свидетельствует о сбое порога чувствительности тиреотрофов к их регулирующему воздействию и нарушению прямых и обратных связей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной регуляторной оси в ответ на рост неоплазмы.

Выявленные нами изменения ТГ по типу клинического гипертиреоза – возрастание FT3 на фоне низкого ТТГ в крови у больных меланомой кожи, и по типу

гипертироксими у больных раком легкого и раком молочной железы, заключающиеся в повышении концентраций Т4 и FT3, а у пациенток с раком тела матки свободной и общей формы Т3, а также FT4 без изменения ТТГ в сыворотке крови больных могут быть связаны с особенностями злокачественной патологии, так как известно, что гормоны щитовидной железы могут быть стимуляторами роста опухоли и накапливаться в опухоли по мере прогрессирования ее роста [22].

В то же время у больных раком почки синдром эутиреоидного расстройства протекал по классическому типу – недостаточности не только Т3 и FT3, но и общей и свободной формы тироксина, без значимых изменений уровня ТТГ в сыворотке крови. В литературе описаны варианты синдрома низкого содержания ТГ – «low T3», «low T3/lowT4», диагностируемые по уровням свободных фракций гормонов, при которых корреляционные отношения периферических гормонов и ТТГ часто нарушены. Подобная модель измененного состояния тиреоидной системы является результатом экстратиреоидного периферического метаболизма [23]. Субклинический гипотиреоз и синдром низкого Т3 являются общими признаками у пациентов с хроническим заболеванием почек. Препараты, используемые в терапии заболеваний щитовидной железы, могут привести к почечным осложнениям, и аналогично, препараты, применяемые при заболеваниях почек, могут быть связаны с изменениями в щитовидной железе [24].

Ряд выводов можно сделать при рассмотрении коэффициентов соотношения свободных и общих форм ТГ. Соотношение общих и свободных форм Т4/Т3 представляет собой степень экстратиреоидного преобразования Т4 в Т3, зависимое от активности дейодиназ [25]. Выявленные в нашем исследовании изменения соотношения общих форм Т4/Т3 у больных раком тела матки и 16 % пациенток со злокачественными опухолями молочной железы, а также свободных форм ТГ FT4/FT3 у всех больных раком молочной железы, меланомой кожи, раком тела матки и раком легкого может быть связано с усиленным перифе-

рическим оборотом гормонов щитовидной железы и изменением активности дейодиназ. Кроме того, как показали перекрестные исследования в Корее и Перу, сниженное соотношение FT4/FT3 может быть связано с метаболическим синдромом и резистентностью к инсулину [26]. Клинические исследования также показали, что степень соотношения FT4/FT3 может быть связана с тяжестью клинического статуса пациентов, включая статус питания, физическую инвалидность, когнитивные нарушения и бремя сопутствующих заболеваний [27].

Снижение соотношения Т3/FT3 в сыворотке крови больных раком молочной железы и меланомой кожи может свидетельствовать о нарушении экспрессии, связывающей способности или аффинности связывающих белков или транспортеров ТГ. Разнонаправленные изменения соотношения Т4/FT4 – повышение у 16 % больных раком молочной железы и у всех пациентов со злокачественными опухолями легких, но снижение у больных раком тела матки и меланомой кожи может говорить о роли локализации и гистоструктуры опухоли в гормональном фоне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы полагаем, что развитие злокачественной опухоли даже на ранних стадиях заболевания воспринимается организмом как угрожающее гомеостазу состояние и ответом на возникновение неоплазмы является реакция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной регуляторной оси, в результате чего у больных формируется синдром эутиреоидного расстройства. У онкологических пациентов синдром эутиреоидного расстройства может быть различным по своей направленности и интенсивности проявлений в зависимости от локализации злокачественной опухоли и распространенности процесса. Вопрос о том, следует ли онкологическим пациентам без патологии щитовидной железы получать лечение гормонами щитовидной железы, остается открытым, тем не менее, данный контингент больных нуждается в наблюдении эндокринолога.

Список источников

1. Sun Y, Xia PF, Korevaar TIM, Mustieles V, Zhang Y, Pan XF, Wang YX, Messerlian C. Relationship between Blood Trihalomethane Concentrations and Serum Thyroid Function Measures in U.S. Adults. *Environ Sci Technol*. 2021 Oct 19;55(20):14087–14094. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c04008>
2. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call? *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Feb;30(2):57–69. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.02.011>
3. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Dysmetabolic Syndrome: The Need for Enhanced Thyrovigilance Strategies. *Int J Endocrinol*. 2021 Mar 29;2021:9641846. <https://doi.org/10.1155/2021/9641846>
4. Deng XY, Yi M, Li WG, Ye HY, Chen ZS, Zhang XD. The prevalence, hospitalization outcomes and risk factors of euthyroid sick syndrome in patients with diabetic ketosis/ketoacidosis. *BMC Endocr Disord*. 2023 Sep 12;23(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01451-x>

5. Krug N, Bercker S, Busch T, Friese S, Jahn N, Voelker MT. Non-thyroidal Illness Syndrome (NTIS) is no independent predictor for mortality in ICU patients. *BMC Anesthesiol.* 2023 Mar 31;23(1):103. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01451-x>
6. Hashemipour S, Shahsavari P, Kiani S, Badri M, Ghobadi A, Hadizadeh Khairkhahan SMR, et al. Wide spectrum of thyroid function tests in COVID-19: from Nonthyroidal Illness to isolated hyperthyroxinemia. *Int J Endocrinol Metab.* 2022;20(1):e120709. <https://doi.org/10.5812/ijem.120709>
7. Ashrafi S, Hatami H, Bidhendi-Yarandi R, Panahi MH. The prevalence of thyroid disorders in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2024 Jan 2;24(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01534-9>
8. Cristinel Badiu D, Popescu GC, Zgura A, Mercan Stanciu A, Dodot MD, Mehedintu C, et al. A prospective observational study of 42 patients with COVID-19 infection and a history of hepatitis C virus infection and thyroid disease with follow-up thyroid function and autoantibody testing. *Med Sci Monit.* 2021;27:e935075. <https://doi.org/10.12659/msm.935075>
9. Winkler F, Venkatesh HS, Amit M, Batchelor T, Demir IE, Deneen B, et al. Cancer neuroscience: State of the field, emerging directions. *Cell.* 2023 Apr 13;186(8):1689–1707. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.002>
10. Lan YL, Zou S, Wang W, Chen Q, Zhu Y. Progress in cancer neuroscience. *MedComm.* 2023 Nov 22;4(6):e431. <https://doi.org/10.1002/mco2.431>
11. Козлова М. Б., Франциянц Е. М., Светицкий П. В., Енгибарян М. А., Пустовая И. В., Черкес М. А., Исламова Е. Ф. Системный гормональный статус и состояние метаболизма гормонов у больных раком слизистой оболочки полости рта. *Успехи современного естествознания.* 2015;2:68–72. <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34703>
12. Jansen HJ, Boelen A, Heijboer AC, Bruinstroop E, Fliers E. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Feb 6;14:1130661. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130661>
13. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Трепятаки Л. К., Черярина Н. Д., Димитриади С. Н., Пржедецкий Ю. В. Влияние роста перевивной меланомы B16/F10 на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной осей организма у самцов и самок мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* 2017;(3-2):118–124.
14. Бандовкина В. А., Франциянц Е. М., Кит О. И. Нейроэндокринные и метаболические аспекты патогенеза меланомы: экспериментально-клиническое исследование. М., 2023, 327 с.
15. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2021 Aug;44(8):1597–1607. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01482-4>
16. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Ващенко Л. Н., Тодоров С. С., Черярина Н. Д., Салатова А. М., и др. Особенности синдрома эутиреоидного расстройства у больных раком молочной железы. *Исследования и практика в медицине.* 2023;10(3):21–31. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-2>
17. Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, Martin-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell.* 2020 Nov;19(11):e13260. <https://doi.org/10.1111/acer.13260>
18. Kit OI, Bandoikina VA, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, et al. Disorders in connections of the hypothalamic-pituitarygonadal axis in rats with Guerin's carcinoma against the background of induced hypothyroidism. *Cardiometry.* 2023;(27):12–20. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2023.27.1219>
19. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., и др. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола при развитии карциномы Герена на фоне гипотиреоза. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2022;3(4):26–39. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>
20. Majos A, Sewerynek E, Grzasiak O, Ciesielski W, Hogendorf P, Hołyński J, et al. FT3 to FT4 Conversion Ratio May Be an Independent Prognostic Factor in Pancreatic Cancer Patients. *Biomedicines.* 2023 Dec 28;11(1):77. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010077>
21. Van den Berghe G. Non-Thyroidal Illness in the ICU: A Syndrome With Different Faces. *Thyroid.* 2014;24(10):1456–1465. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0201>
22. Cayrol F, Sterle HA, Montesinos MDM. Editorial: Thyroid hormone actions in cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 May 25;14:1219871. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1219871>
23. Руюткина Л. А., Руюткин Д. С. Интегральный сердечно-сосудистый риск: метаболический синдром и дисфункция щитовидной железы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2010;4(64):11–16.
24. Наниева А. Р., Хутугова И. А., Джигоев И. Г., Бузоева М. Р., Берёзова Д. Т. Функционально-морфологическое состояние почек при гипо- и гипертиреозе. *Современные проблемы науки и образования.* 2023;(5):94. <https://doi.org/10.17513/spno.32939>
25. Wang K, Zhang D, Cao G, Wang C, Wang L, Zhao R, et al. A Low Free T3 to Free T4 Ratio Is Associated with Sarcopenia in Euthyroid Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2022 Aug 17;2022:2305156. <https://doi.org/10.1155/2022/2305156>
26. Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Moncada-Mapelli E, Aguirre LG, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, et al. High free triiodothyronine and free-triiodothyronine-to-free-thyroxine ratio levels are associated with metabolic syndrome in a euthyroid population. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(2):155–161. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.003>

27. Kong SH, Kim JH, Park YJ, Lee JH, Hong AR, Shin CS, Cho NH. Low free T3 to free T4 ratio was associated with low muscle mass and impaired physical performance in community-dwelling aged population. *Osteoporos Int.* 2020 Mar;31(3):525–531. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05137-w>

References

1. Sun Y, Xia PF, Korevaar TIM, Mustieles V, Zhang Y, Pan XF, Wang YX, Messerlian C. Relationship between Blood Trihalomethane Concentrations and Serum Thyroid Function Measures in U.S. Adults. *Environ Sci Technol.* 2021 Oct 19;55(20):14087–14094. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c04008>
2. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call? *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Feb;30(2):57–69. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.02.011>
3. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Dysmetabolic Syndrome: The Need for Enhanced Thyrovigilance Strategies. *Int J Endocrinol.* 2021 Mar 29;2021:9641846. <https://doi.org/10.1155/2021/9641846>
4. Deng XY, Yi M, Li WG, Ye HY, Chen ZS, Zhang XD. The prevalence, hospitalization outcomes and risk factors of euthyroid sick syndrome in patients with diabetic ketosis/ketoacidosis. *BMC Endocr Disord.* 2023 Sep 12;23(1):195. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01451-x>
5. Krug N, Bercker S, Busch T, Frieze S, Jahn N, Voelker MT. Non-thyroidal Illness Syndrome (NTIS) is no independent predictor for mortality in ICU patients. *BMC Anesthesiol.* 2023 Mar 31;23(1):103. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01451-x>
6. Hashemipour S, Shahsavari P, Kiani S, Badri M, Ghobadi A, Hadizadeh Khairkahan SMR, et al. Wide spectrum of thyroid function tests in COVID-19: from Nonthyroidal Illness to isolated hyperthyroxinemia. *Int J Endocrinol Metab.* 2022;20(1):e120709. <https://doi.org/10.5812/ijem.120709>
7. Ashrafi S, Hatami H, Bidhendi-Yarandi R, Panahi MH. The prevalence of thyroid disorders in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2024 Jan 2;24(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01534-9>
8. Cristinel Badiu D, Popescu GC, Zgura A, Mercan Stanciu A, Dodot MD, Mehedintu C, et al. A prospective observational study of 42 patients with COVID-19 infection and a history of hepatitis C virus infection and thyroid disease with follow-up thyroid function and autoantibody testing. *Med Sci Monit.* 2021;27:e935075. <https://doi.org/10.12659/msm.935075>
9. Winkler F, Venkatesh HS, Amit M, Batchelor T, Demir IE, Deneen B, et al. Cancer neuroscience: State of the field, emerging directions. *Cell.* 2023 Apr 13;186(8):1689–1707. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.002>
10. Lan YL, Zou S, Wang W, Chen Q, Zhu Y. Progress in cancer neuroscience. *MedComm.* 2023 Nov 22;4(6):e431. <https://doi.org/10.1002/mco2.431>
11. Kozlova MB, Frantsiyants EM, Svetitskiy PV, Engibaryan MA, Pustovaya IV, Cherkes MA, Islamova EF. Systemic hormonal status and hormone metabolism of patients with oral mucosa cancer. *Advances in Current Natural Sciences.* 2015;2:68–72. (In Russ.). <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34703>
12. Jansen HI, Boelen A, Heijboer AC, Bruinstroop E, Fliers E. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Feb 6;14:1130661. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130661>
13. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Cheryarina ND, Dimitriadi SN, Przhedetskiy YuV. Influence of transplantable B16/F10 melanoma growth on hypothalamic-pituitary-adrenal and thyroid axes in male and female mice. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences.* 2017;(3-2):118–124. (In Russ.).
14. Bandovkina VA, Frantsiyants EM, Kit OI. Neuroendocrine and metabolic aspects of melanoma pathogenesis: experimental and clinical study. *Moscow, 2023, 327 p.* (In Russ.).
15. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2021 Aug;44(8):1597–1607. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01482-4>
16. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Vashchenko LN, Todorov SS, Cheryarina ND, Salatova AM, et al. Characteristics of euthyroid sick syndrome in patients with breast cancer. *Research and Practical Medicine Journal. (Issled. prakt. med.).* 2023;10(3):21–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-2>
17. Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, Martin-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell.* 2020 Nov;19(11):e13260. <https://doi.org/10.1111/acer.13260>
18. Kit OI, Bandovkina VA, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, et al. Disorders in connections of the hypothalamic-pituitarygonadal axis in rats with Guerin's carcinoma against the background of induced hypothyroidism. *Cardiometry.* 2023;(27):12–20. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2023.27.1219>
19. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Pogorelova YuA, et al. Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism. *South Russian Journal of Cancer.* 2022;3(4):26–39. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>

20. Majos A, Sewerynek E, Grzasiak O, Ciesielski W, Hogendorf P, Hołyński J, et al. FT3 to FT4 Conversion Ratio May Be an Independent Prognostic Factor in Pancreatic Cancer Patients. *Biomedicines*. 2023 Dec 28;11(1):77. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010077>
21. Van den Berghe G. Non-Thyroidal Illness in the ICU: A Syndrome With Different Faces. *Thyroid*. 2014;24(10):1456–1465. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0201>
22. Cayrol F, Sterle HA, Montesinos MDM. Editorial: Thyroid hormone actions in cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 25;14:1219871. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1219871>
23. Ruyatkina LA, Ruyatkin DS. Integral cardiovascular risk: metabolic syndrome and thyroid dysfunction. *Siberian Medical Review*. 2010;4(64):11–16. (In Russ.).
24. Nanieva AR, Khutugova IA, Dzhioev IG, Buzoeva MR, Berezova DT. Functional and morphological state of the kidneys in hypo- and hyperthyroidism. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;5:94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.32939>
25. Wang K, Zhang D, Cao G, Wang C, Wang L, Zhao R, et al. A Low Free T3 to Free T4 Ratio Is Associated with Sarcopenia in Euthyroid Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2022 Aug 17;2022:2305156. <https://doi.org/10.1155/2022/2305156>
26. Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Moncada-Mapelli E, Aguirre LG, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, et al. High free triiodothyronine and free-triiodothyronine-to-free-thyroxine ratio levels are associated with metabolic syndrome in a euthyroid population. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):155–161. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.003>
27. Kong SH, Kim JH, Park YJ, Lee JH, Hong AR, Shin CS, Cho NH. Low free T3 to free T4 ratio was associated with low muscle mass and impaired physical performance in community-dwelling aged population. *Osteoporos Int*. 2020 Mar;31(3):525–531. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05137-w>

Информация об авторах:

Бандовкина Валерия Ахтямовна ✉ – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

Салатова Айна Майрбековна – врач-эндокринолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2328-0987>, SPIN: 2484-8729, AuthorID: 1039840

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

Волкова Виктория Львовна – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5793-968X>, SPIN: 8289-6300, AuthorID: 290072

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Information about authors:

Valerija A. Bandovkina ✉ – Dr. Sci. (Biology), leading research associate at the laboratory of malignant tumor pathogenesis study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Researcher ID: AAG-8708-2019

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Researcher ID: Y-1491-2018

Aina M. Salatova – MD, endocrinologist, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2328-0987>, SPIN: 2484-8729, AuthorID: 1039840

Marina A. Engibaryan – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>, SPIN: 1764-0276, AuthorID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

Viktoriia L. Volkova – Cand. Sci. (Medicine), MD, oncologist of the Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5793-968X>, SPIN: 8289-6300, AuthorID: 290072

Nataliya D. Cheryarina – MD, laboratory assistant at the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Участие авторов:

Бандовкина В. А. – анализ результатов, написание исходного текста;
Франциянц Е. М. – научное руководство, концепция исследования, итоговые выводы;
Салатова А. М. – эндокринологический анализ анамнеза пациентов, оформление библиографии;
Енгибарян М. А. – сбор, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование;
Волкова В. Л. – сбор, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование;
Черярина Н. Д. – определение РИА методом уровня тиреоидных и глюкокортикоидных гормонов, статистический анализ данных.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Bandovkina V. A. – performed analysis of the results, wrote the source text;
Frantsiyants E. M. – scientific guidance, developed research concept, made up final conclusions;
Salatova A. M. – performed endocrinological analysis of patient history, worked on bibliography design;
Engibaryan M. A. – participated in data collection, analysis and interpretation, technical editing;
Volkova V. L. – participated in data collection, analysis and interpretation, technical editing;
Cheryarina N. D. – performed measurements of the thyroid and glucocorticoid hormones levels by RIA method, and statistical analysis of data.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



Предикторная модель определения показаний к автоматизированному 3D УЗИ для скрининга женщин с низким риском развития опухолей молочной железы

А. Э. Гаранина^{1,2✉}, А. В. Холин¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Клиника СМТ АО «Поликлинический комплекс», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ anna.garanina.90@mail.ru

Аннотация

Автоматизированное ультразвуковое исследование молочной железы (3D УЗИ) является важным инструментом в диагностике рака молочной железы (РМЖ). Установлено, что 3D УЗИ обладает высокой воспроизводимостью, низкой зависимостью от оператора, меньшими временными затратами на получение изображений, автоматической трехмерной реконструкцией всей молочной железы.

Цель исследования. Разработать показания к 3D УЗИ на основании предикторных моделей скрининга пациенток с низким риском развития опухолей молочной железы на основе выявления наиболее значимых факторов риска.

Пациенты и методы. С февраля 2019 по май 2023 г. проводилось ретропроспективное клиническое исследование. Всего в исследование были включены 2794 пациентки. Всем пациентам проводили клинический осмотр, пальпацию, собирали информацию о социально-демографических данных и потенциальных факторах риска РМЖ, также было проведено 2D УЗИ. В выборку до 40 лет вошли 1511 пациенток, из них 628 выполнено 3D УЗИ. В выборку 40 лет и старше вошли 1283 пациенток, из них 655 выполнено 3D УЗИ. У пациенток от 40 лет и старше проводилась маммография. Фиксировались количественные и качественные показатели анамнеза и клинического осмотра, а также результаты маммографии у пациенток старше 40 лет. На основании этих данных составлялась логистическая регрессия с последующим подбором наиболее значимой модели путем отсека незначимых факторов по p -уровню значимости и представлением модели в виде ROC-кривой.

Результаты. Были выявлены наиболее значимые факторы риска выявления РМЖ. На их основании скрининг с 3D УЗИ в выборке до 40 лет в 95,96 % можно использовать, и он не показан в 4,04 %. Представленная модель в выборке до 40 лет сработала корректно в 99,21 %. В то время как скрининг с 3D УЗИ в выборке 40 лет и старше в 84,26 % целесообразен и не показан в 15,74 %. Представленная модель сработала корректно в 97,12 %.

Заключение. Исследование выявило важные преддиагностические факторы для выбора алгоритма обследования молочной железы у женщин разных возрастных групп и определило показания для 3D УЗИ. Разработанные алгоритмы помогут оптимизировать скрининг и направление на дополнительные обследования, что имеет практическую значимость для улучшения диагностики и оптимизации ресурсов здравоохранения.

Ключевые слова:

рак молочной железы, ультразвуковое исследование, автоматизированное объемное сканирование молочных желез

Для цитирования: Гаранина А. Э., Холин А. В. Предикторная модель определения показаний к автоматизированному 3D УЗИ для скрининга женщин с низким риском развития опухолей молочной железы. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(2): 57–68. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-5> EDN: QQDWZS

Для корреспонденции: Гаранина Анна Эдуардовна – аспирант кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; врач ультразвуковой диагностики Клиники СМТ АО «Поликлинический комплекс», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

E-mail: anna.garanina.90@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8193-6657>, SPIN: 8668-3521, AuthorID: 1186608

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Протокол настоящего исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» № 9 от 12.10.2022 года.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 11.03.2024; одобрена после рецензирования 26.04.2024; принята к публикации 20.05.2024.

Predictive model for determining the indications for automated 3D ultrasound for screening patients at low risk of developing breast tumors

A. E. Garanina^{1,2✉}, A. V. Kholin¹

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² CMT Clinic AO, Polyclinic Complex, St. Petersburg, Russian Federation

✉ anna.garanina.90@mail.ru

Abstract

Automatic ultrasound examination of the breast (3D ultrasound) has become an important tool in the diagnosis of breast cancer. It is believed that 3D ultrasound has high reproducibility, low dependence on the operator, less time spent on obtaining images, and automatic three-dimensional reconstruction of the entire breast.

Purpose of the study. To develop indications for 3D ultrasound based on predictive screening models for patients with a low risk of developing breast tumors based on the identification of the most significant risk factors.

Patients and methods. A retro-prospective clinical study has been conducted from February 2019 to May 2023. A total of 2794 patients were included in the study. All patients underwent clinical examination, palpation, collected information on socio-demographic data and potential risk factors for breast cancer, and 2D ultrasound was also performed. The group under the age of 40 included 1,511 patients, of whom 628 underwent 3D ultrasound. The sample of 40 years and older included 1,283 patients, 655 of whom underwent 3D ultrasound. Mammography was performed in patients aged 40 and older. Quantitative and qualitative indicators of anamnesis and clinical examination, as well as MMH results in patients over 40 years old, were recorded. Based on these data, a logistic regression was compiled, followed by the selection of the most significant model by cutting off insignificant factors according to the p-level of significance and presenting the model as a ROC curve.

Results. The most significant risk factors for the detection of breast cancer were identified. Based on their screening with 3D ultrasound in a group up to 40 years of age, it can be used in 95.96 % and is not indicated in 4.04 %. The presented model in the group up to 40 years worked correctly in 99.21 %. While screening with 3D ultrasound in a group of 40 years and older in 84.26 % is appropriate and not indicated in 15.74 %. The presented model worked correctly in 97.12 %.

Conclusion. The study identified important pre-diagnostic factors for the choice of a diagnostic algorithm for breast examination in women of different age groups, and determined the indications for 3D ultrasound. The developed algorithms will help optimize screening and referral for additional examinations, which is of practical importance for improving diagnostics and optimizing healthcare resources.

Keywords:

breast cancer, ultrasound, automated volumetric breast scanning

For citation: Garanina A. E., Kholin A. V. Predictive model for determining the indications for automated 3D ultrasound for screening patients at low risk of developing breast tumors. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(2): 57-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-5> EDN: QQDWZS

For correspondence: Anna E. Garanina – PhD student of the Department of Radiation Diagnostics North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov Saint-Petersburg, Russian Federation; ultrasound doctor, 2 CMT Clinic AO, Polyclinic Complex, St. Petersburg, Russian Federation

Address: 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

E-mail: anna.garanina.90@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8193-6657>, SPIN: 8668-3521, AuthorID: 1186608

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The protocol of this study was approved at the meeting of the local Ethics Committee of the I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation, No. 9 dated 10/12/2022.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 11.03.2024; approved after reviewing 26.04.2024; accepted for publication 20.05.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ежегодно во всем мире регистрируется около 12,7 млн новых случаев рака и до 7,6 млн смертей от рака. По показателям заболеваемости и смертности от всех случаев рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди болезней с летальным исходом для женщин, составляя 23 % и 14 % соответственно. Эта доля относительно высока и с каждым годом демонстрирует тенденцию к увеличению [1, 2]. Поэтому вопрос о ранней диагностике этого заболевания является чрезвычайно актуальной темой обсуждения.

В настоящее время подходы к первоначальному анализу РМЖ включают традиционное ультразвуковое исследование (УЗИ), цифровую маммографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ). Ультразвук в настоящее время является важным методом визуализации для клинической диагностики заболеваний молочной железы у пациенток моложе 40 лет [3–5].

Автоматизированное ультразвуковое исследование молочной железы (3D УЗИ) стало новым инструментом в диагностике РМЖ [6]. 3D УЗИ обладает высокой воспроизводимостью, низкой зависимостью от оператора, меньшими затратами времени на получение изображений, автоматической трехмерной реконструкцией всей молочной железы, уникальным коронарным срезом и относительно широким полем обзора. Исследования показали, что маммография в сочетании с исследованием 3D УЗИ может повысить уровень выявления РМЖ у женщин с плотной молочной железой, особенно уровень обнаружения небольших поражений [7]. Многоцентровое исследование, проведенное в Китае, показало, что 3D УЗИ имеет более высокую надежность по сравнению с ручным ультразвуковым исследованием (2D УЗИ) и маммографией (МГ) [8]. Другое исследование, проведенное в США, показало, что добавление 3D УЗИ к скринингу может помочь повысить уровень выявления РМЖ [9].

Метод 3D УЗИ обладает схожими показаниями с 2D УЗИ, но имеет потенциал для оптимизации скрининга. Перед специалистами встает вопрос на какие показатели обращать внимание, чтобы отправить пациентку сразу на 2D УЗИ или есть возможность провести 3D УЗИ.

Цель исследования – разработать показания к 3D УЗИ на основании предикторных моделей скрининга пациенток с низким риском развития опухолей молочной железы на основе выявления наиболее значимых факторов риска.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование, проведенное с 2019 по 2022 гг. на базе клиники «Современные медицинские технологии» (г. Санкт-Петербург, Российская

Федерация), представляет собой клиническое исследование диагностических аспектов ранней диагностики РМЖ. Объектом исследования являлись новообразования молочной железы, диагностируемые с использованием 2D УЗИ, маммографии и автоматизированного объемного УЗИ сканирования молочной железы (3D УЗИ). В исследование были включены 2794 пациентки в возрасте от 18 до 80 лет, которые обратились к врачу для обследования молочных желез без видимых признаков РМЖ. Исключались женщины, находящиеся в состоянии беременности, кормящие грудью или планирующие беременность, а также те, кто проходил эксцизионную или чрескожную биопсию за последние 12 мес. или получал лечение по поводу РМЖ за тот же период.

Все пациентки были разделены на 2 независимые друг от друга выборки по принципу возраста: до 40 лет и старше 40 лет. Разделение по возрасту было связано с различными принципами использования диагностических методов в скрининге РМЖ. У женщин в возрасте до 40 лет маммография менее эффективна из-за ее низкой чувствительности, и в качестве основного метода диагностики применяется УЗИ [10]. У пациенток, достигших возраста старше 40 лет, маммография является обязательным компонентом программы скрининга РМЖ [11].

В выборку до 40 лет вошли 1511 пациентки. Медиана возраста составила 35 [Q1–Q3: 32; 37] лет. Минимальный возраст составил 20 лет, максимальный – 39 лет.

В выборку 40 лет и старше вошли 1283 пациентки. Медиана возраста пациенток составила 49 [Q1–Q3: 45; 56] лет. Минимальный возраст составил 40 лет, максимальный – 79 лет. Основные описательные данные групп представлены в табл. 1.

2D ультразвуковое исследование выполняли два врача ультразвуковой диагностики со стажем работы более 7 лет по стандартной методике на аппаратах экспертного класса. 3D УЗИ выполнялось на аппарате система Invenia ABUS, производства GE Healthcare (Саннивейл, Калифорния, США) 2018 г., которая представляет собой автоматизированную ультразвуковую систему для оценки плотной молочной железы. Сканирование непосредственно проводилось средним медицинским персоналом. Оценку изображений 3D УЗИ выполнял один врач ультразвуковой диагностики, со стажем работы более 7 лет. Общее время, необходимое для подготовки пациента и получения 3D УЗИ, фиксировалось в каждом случае и варьировалось примерно между 10 и 15 мин.

Пациенткам старше 40 лет выполняли цифровую маммографию обеих молочных желез в медиолатеральной и краниокаудальной проекциях. Женщинам до 40 лет маммографию выполняли в случаях поло-

Таблица 1. Основные характеристики пациенток, участвовавших в исследовании
Table 1. Main characteristics of the patients who participated in the study

Группы / Groups	До 40 лет / under 40 years old		40 лет и старше / 40 years and older	
Жалобы / Complaints				
Без жалоб / Without complaints	84,911 % (1283/1511)	[0,83; 0,87]	81,06 % (1040/1283)	[0,79; 0,83]
Боль / Pain	5,03 % (76/1511)	[0,04; 0,06]	4,131 % (53/1283)	[0,03; 0,05]
Выделения из соска / Nipple discharge	0,662 % (10/1511)	[0; 0,01]	0,468 % (6/1283)	[0; 0,01]
Уплотнение / Lump	9,398 % (142/1511)	[0,08; 0,11]	14,341 % (184/1283)	[0,12; 0,16]
Репродуктивный статус / Reproductive state				
Репродуктивный возраст / Reproductive age	96,956 % (1465/1511)	[0,96; 0,98]	22,369 % (287/1283)	[0,2; 0,25]
Пременопауза / Premenopause	3,044 % (46/1511)	[0,02; 0,04]	33,905 % (435/1283)	[0,31; 0,37]
Менопауза до 5 лет / 5 years into menopause	0 % (0/1511)	[0; 0]	18,472 % (237/1283)	[0,16; 0,21]
Менопауза более 5 лет / more than 5 years into menopause	0 % (0/1511)	[0; 0]	24,942 % (320/1283)	[0,23; 0,27]
Оперативная менопауза / Surgical menopause	0 % (0/1511)	[0; 0]	0,312 % (4/1283)	[0; 0,01]
Операции на молочной железе / Operations on the breast				
Были операции / Presence of prior surgeries	1,588 % (24/1511)	[0,01; 0,02]	0,857 % (11/1283)	[0; 0,02]
Не было операций / No prior surgeries	98,412 % (1487/1511)	[0,98; 0,99]	99,143 % (1272/1283)	[0,98; 1]
Прием гормональных препаратов / Hormonal medication intake				
Да / Yes	20,516 % (310/1511)	[0,19; 0,23]	20,655 % (265/1283)	[0,18; 0,23]
Нет / No	79,484 % (1201/1511)	[0,77; 0,81]	79,345 % (1018/1283)	[0,77; 0,82]
Наследственная предрасположенность / Hereditary predisposition				
Да / Yes	31,039 % (469/1511)	[0,29; 0,33]	36,399 % (467/1283)	[0,34; 0,39]
Нет / No	68,961 % (1042/1511)	[0,67; 0,71]	63,601 % (816/1283)	[0,61; 0,66]
Симптом выделения из соска / Nipple discharge symptom				
Нет / No	99,537 % (1504/1511)	[0,99; 1]	98,909 % (1269/1283)	[0,98; 0,99]
Кровянистые / Bloody	0,463 % (7/1511)	[0; 0,01]	0,468 % (6/1283)	[0; 0,01]
Светлые / Light	0 % (0/1511)	[0; 0]	0,624 % (8/1283)	[0; 0,01]
Тип структуры ACR / ACR structure type				
C	70,483 % (1065/1511)	[0,68; 0,73]	87,997 % (1129/1283)	[0,86; 0,9]
D	29,517 % (446/1511)	[0,27; 0,32]	12,003 % (154/1283)	[0,1; 0,14]

жительного семейного или личного анамнеза РМЖ. Маммографию выполняли на аппарате Planmed Clarity 3D с функцией томосинтеза (Финляндия). Оценку изображений проводил один рентгенолог со стажем работы более 10 лет.

Оценка по BI-RADS проводилась всем пациенткам по результатам выполненных исследований (2D УЗИ, 3D УЗИ, маммография) по стандартным критериям. При категории BI-RADS 1 и BI-RADS 2 было рекомендовано дальнейшее наблюдение. При выставлении категории BI-RADS 3 был рекомендован короткий период наблюдения через каждые 3–6 мес. или магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез с контрастным усилением для уточнения характера образования.

При категории BI-RADS4 или BI-RADS5 проводилась CORE-биопсия под УЗ-наведением или стереотаксическим наведением с последующей морфологической и при необходимости иммуногистохимической верификацией. Окончательную категорию по BI-RADS выставил врач-исследователь, проводивший 2D УЗИ.

Статистическая обработка проводилась с помощью языка программы STATISTICS 12. Для определения числа наблюдений при каждом типе воздействия в каждой группе производился расчет мощности пропорций при уровне значимости 95 % и мощностью 0.8. Данные, необходимые для расчета величины эффекта, были взяты из исследования Xin Y. и соавт. (2021) [12].

Для описания количественных показателей проводилась оценка на нормальность распределения, в качестве метода использовался критерий Шапиро – Уилка. Сравнение выставленных категорий проводилось с помощью критерия Хи-квадрат и/или точного критерия Фишера. Для построения предсказательной модели на основании данных использовалась логистическая регрессия с последующим представлением в виде ROC-кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка преддиагностических факторов в выборке пациенток до 40 лет

Статистически значимой разницы между 2D и 3D УЗИ по выставленным категориям BI-RADS не было обнаружено.

Для определения преддиагностических факторов производился подбор предикторной модели с наиболее значимыми факторами. В табл. 2 представлены данные в порядке убывания значимости фактора.

Были рассчитаны предиктивные коэффициенты на основании представленной модели и построен график ROC-кривой качества модели (рис. 1а). Площадь под кривой составила 0.9991 Также были рассчитаны показатели точности, специфичности и чувствительности модели с определением коэффициента отсе-

чения (рис. 1б). В представленной модели коэффициент отсека был 0.918. По высчитанному коэффициенту отсека был составлен прогноз рекомендаций к скринингу.

На основании данных, полученных в нашем исследовании, скрининг с 3D УЗИ в выборке до 40 лет не показан в 4,04 % (61/1511) и его можно использовать в 95,96 % (1450/1511).

Представленная модель в выборке до 40 лет сработала корректно в 99,21 % (1499/1511) и в 0,79 % (12/1511) прогноз можно отнести к неверному, а именно ложноположительные результаты.

Оценка преддиагностических факторов в выборке пациенток 40 лет и старше

Статистически значимой разницы между 2D и 3D УЗИ по выставленным категориям BI-RADS не было обнаружено.

Для определения преддиагностических факторов производился подбор предикторной модели с наиболее значимыми факторами. В табл. 3 представлены данные в порядке убывания значимости фактора.

Были рассчитаны предикторные коэффициенты на основании представленной модели и построен график ROC-кривой качества модели (рис. 2а). Площадь под кривой составила 0,9983 Также были рассчитаны показатели точности, специфичности и чувствительности модели с определением коэффициента отсека (рис. 2б). В представленной модели коэффициент отсека был 0,935 По высчитанному коэффициенту отсека был составлен прогноз рекомендаций к скринингу.

На основании данных, полученных в нашем исследовании, скрининг с 3D УЗИ в выборке 40 лет и старше показан в 84,26 % (1081/1283) и не показан в 15,74 % (202/1283).

Представленная модель в выборке 40 лет и старше сработала корректно в 97,12 % (1246/1283). Среди 37 случаев неверного прогноза было 4 случая ложноотрицательных результата, и эти пациенты направлены на повторное исследование к специалисту УЗИ для проведения CORE-биопсии. 33 случая квалифицированы как ложноположительные.

Алгоритм оптимизации использования 3D УЗИ

Исходя из данных, полученных в настоящем исследовании, предлагается следующий алгоритм оптимизации использования системы 3D УЗИ.

Пациентки маршрутизируются по возрасту до 40 лет и старше 40 лет, так как маммография остается золотым стандартом скрининга РМЖ, но маммография имеет меньшую чувствительность при выявлении РМЖ у женщин с плотной молочной железой, особенно если речь идет о пациентках до 40 лет.

Пациентка до 40 лет может быть направлена на исследование 3D УЗИ при отсутствии следующих предикторных факторов: пременопауза, жалоба на уплотнение, наследственная предрасположенность к РМЖ. При обнаружении указанных предикторных факторов пациентку рекомендовано направить на 2D УЗИ исследование. По результатам выставляется категория по классификации BI-RADS, в зависимости от которой проводят дальнейшие действия.

В выборке пациенток 40 лет и старше при отсутствии предикторных факторов выполняется 3D УЗИ. Предикторными факторами для выполнения 2D УЗИ служат нечеткие края образования на маммографии, локализованный фиброаденоматоз в первичном диагнозе, жалоба на уплотнение, характеристика узла на маммографии: фокус уплотнения, железистая ткань как фон на маммографии, наследственная предрасположенность, менопауза

более 5 лет, наличие гормональной терапии и возраст пациента.

Алгоритм диагностики РМЖ с использованием 3D УЗИ представлен на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

По сравнению с 2D УЗИ, 3D УЗИ все еще находится на стадии изучения по различным клиническим аспектам: частота обнаружения и характеристики поражений молочной железы, диагностическая эффективность, чувствительность и специфичность, согласованность между исследователями и использование в предоперационной диагностике или вторичной оценке.

На сегодняшний день есть данные немногочисленных научных исследований, сравнивающих 3D УЗИ и 2D УЗИ [13]. Результаты свидетельствовали о значительном увеличении специфичности данного

Таблица 2. Значимые факторы риска определения РМЖ у пациенток в возрасте до 40 лет
Table 2. Significant risk factors for determining breast cancer in patients under the age of 40 years

Фактор / Factors	Коэффициент значимости / Significance level
Наследственная предрасположенность / Hereditary predisposition	2,92
Первичный диагноз: диффузный фиброаденоматоз / Primary diagnosis: diffuse fibroadenoma	1,82
Репродуктивный статус: пременопауза / Reproductive status: premenopause	1,6
Жалоба на уплотнение / Complaints of a lump	0,86
Возраст пациента / Patient's age	0,05

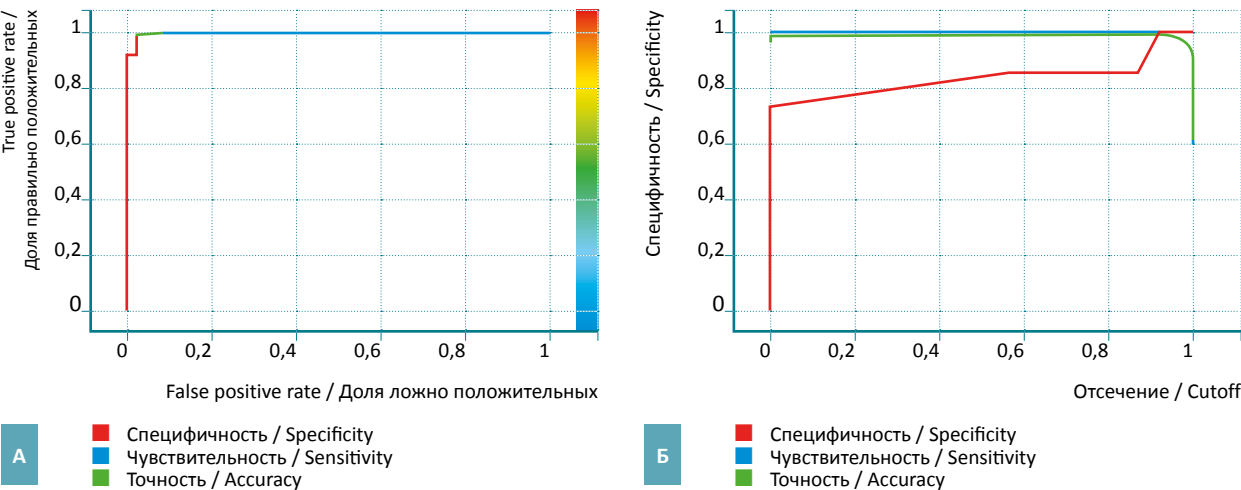


Рис. 1. А – ROC-кривая предикторной модели определения показаний к 3D УЗИ для скрининга у пациенток в выборке до 40 лет; Б – показатели точности, специфичности и чувствительности модели с определением коэффициента отсечения в выборке до 40 лет.

Fig. 1. A – ROC is the curve of the predictor model for determining indications for 3D ultrasound for screening in patients in the sample up to 40 years old; B is the indicators of accuracy, specificity and sensitivity of the model with the determination of the cut-off coefficient in the sample up to 40 years old.

метода у пациенток с типами плотности молочной железы С и D, что может иметь важное значение при скрининге у женщин данной категории [14]. Также есть мнение, что частота выявления РМЖ с помощью 3D УЗИ увеличивается с размером поражения. Некоторые исследования показали значительно более высокий уровень обнаружения РМЖ с помощью 3D УЗИ по сравнению с 2D УЗИ [15–17]. По сравнению с 2D УЗИ, которое выполняется врачами и занимает 20–30 мин. на пациента, время, которое специалист

тратит на 3D УЗИ, связано только с оценкой изображений, поскольку сбор данных осуществляет средний медицинский персонал. В нескольких исследованиях анализировалось время, необходимое врачу для сообщения об обследовании 3D УЗИ [18].

Kim S. H. с соавт. в 2020 г. определили 3D УЗИ как эффективный метод скрининга для выявления маммографически скрытого РМЖ у женщин с плотной молочной железой с высокой диагностической точностью [19]. В ретроспективном исследовании

Таблица 3. Значимые факторы риска определения РМЖ у пациенток в возрасте 40 лет и старше Table 3. Significant risk factors for determining BC in patients aged 40 years and older	
Фактор / Factor	Коэффициент значимости / Significance level
Края образования на маммографии: нечеткие / Tumor margins on mammography are fuzzy	5,02
Первичный диагноз: локализованный фиброаденоматоз / Primary diagnosis: diffuse fibroadenoma	3,17
Жалоба на уплотнение / Complaints of a lump	3,01
Характеристика узла на маммографии: фокус уплотнения / Characteristics of the node on mammography: the focus of the seal	2,25
Фон на маммографии: железистая ткань / Background on mammography: glandular tissue	2,18
Наследственная предрасположенность / Hereditary predisposition	1,75
Репродуктивный статус: менопауза более 5 лет / Reproductive status: more than 5 years into menopause	1,25
Гормональная терапия / Hormonal therapy	1,19
Возраст пациента / Patient's age	0,06

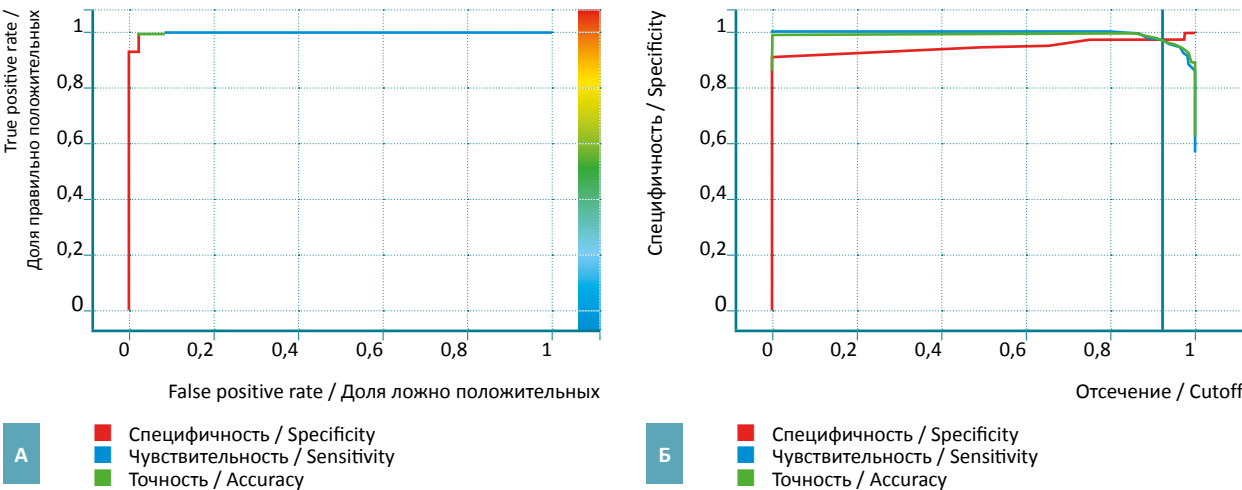


Рис. 2. А – ROC-кривая предикторной модели определения показаний к 3D УЗИ для скрининга у пациенток в выборке 40 лет и старше; Б – показатели точности, специфичности и чувствительности модели с определением коэффициента отсечения в выборке 40 лет и старше.

Fig. 2. A – ROC is the curve of the predictor model for determining indications for 3D ultrasound for screening in patients in a sample of 40 years and older; B is the indicators of accuracy, specificity and sensitivity of the model with the determination of the cut-off coefficient in a sample of 40 years and older.

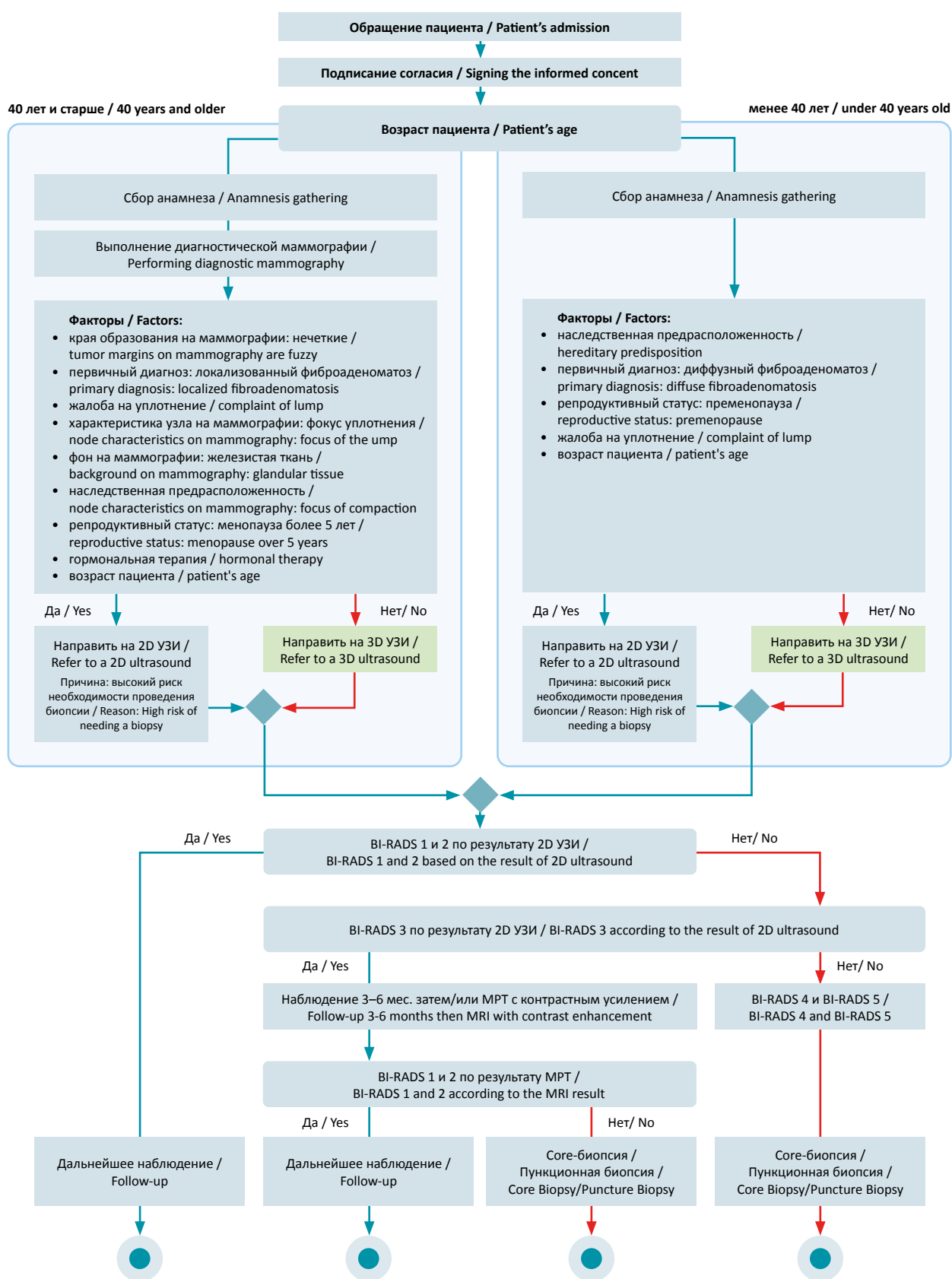


Рис. 3. Алгоритм оптимизации использования 3D УЗИ

Fig. 3. Algorithm for optimizing the use of 3D ultrasound

Klein Wolterink F. с соавт. в 2024 г. были проанализированы 3616 исследований у женщин с плотностью молочной железы C/D по ACR и выявлена эффективность обнаружения рака с помощью 3D УЗИ в условиях реального клинического скрининга, эти данные были сопоставимы с результатами, полученными в предыдущих исследованиях [20]. Исследование Gatta G. и соавт. в 2024 г. подтверждает, что добавление автоматизированного 3D УЗИ молочной железы к маммографическому скринингу у пациенток с плотной молочной железой (ACR C/D) значительно повышает уровень выявления рака ($p < 0,05$) [21].

Foglia E. и соавт. проанализировали влияние на бюджет использования 3D УЗИ при скрининге РМЖ [22]. Было обнаружено, что алгоритм с использованием 3D УЗИ может привести к значительной экономии средств службы здравоохранения.

В нашем исследовании стояла задача определить место автоматизированного 3D УЗИ в существующей системе диагностики новообразований молочной железы. Для этого были собраны данные для многофакторного анализа. По результатам этого анализа можно предположить, в каких случаях ожидается определение категории BI-RADS4 или BI-RADS5 после проведения диагностики. Эти категории пациентов необходимо направлять к специалисту УЗИ, так как предполагается последующее проведение CORE-биопсии под УЗ-наведением с морфологической и при необходимости иммуногистохимической верификацией. На основе преддиагностических данных, включая информацию о жалобах, медицинской истории, результаты осмотра и маммографии, были выявлены факторы для двух групп пациенток: тех, кто моложе 40 лет, и тех, кто старше этого возраста. Предложенный алгоритм представляет собой новый способ организации потока пациенток с низким риском развития опухолей. Это поможет снизить нагрузку на врачей, позволяя им более эффективно использовать время. Кроме того, благодаря такому подходу возможно провести больше исследований за один и тот же период времени.

Однако метод не лишен недостатков и стоит обратить внимания на причины неверной диагностики, такие как ложноположительные результаты и ложноотрицательные результаты. Патологиями, которые

могут быть причинами ложноположительных результатов, являются аденоз, внутрипротоковая папиллома, фиброаденома или мастит [23]. Небольшие поражения, ограниченные края (как при медуллярной карциноме, листовидных опухолях или инвазивной солидной папиллярной карциноме) или периферическая локализация образования могут быть источниками ложноотрицательных результатов [23].

Также существуют ограничения метода, связанные с техникой выполнения исследования. Поражения могут быть пропущены при 3D УЗИ, если они имеют периферическое расположение. Этот технический недостаток снижает диагностическую эффективность метода по сравнению с 2D УЗИ, особенно при молочной железе большого объема, и может стать причиной ошибочной диагностики рака. Специалист должен знать об этом аспекте и сканировать всю молочную железу, получая дополнительные проекции [24]. Основным ограничением 3D УЗИ является его неспособность оценить аксиллярную область, отсутствие информации о состоянии лимфатических узлов, васкуляризации и эластичности поражения [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование выявило значимые преддиагностические факторы, которые необходимо учитывать для выбора диагностического алгоритма. Согласно полученным данным разработаны показания для скрининга пациенток с низким риском развития опухолей молочной железы в возрасте до 40 лет и старше 40 лет. Предложенные алгоритмы диагностики помогут оптимизировать процесс скрининга и направления пациенток на дополнительные обследования. Результаты исследования открывают перспективы для дальнейших клинических исследований с учетом технических ограничений. Разработанные алгоритмы имеют потенциал улучшить диагностику РМЖ и оптимизировать использование ресурсов в здравоохранении. Таким образом, данное исследование имеет практическую значимость для улучшения ранней диагностики РМЖ и может быть полезным для разработки рекомендаций по оптимизации методов скрининга.

Список источников

1. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Jan;44(1):37–70. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012>
2. Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Aug;50(2):377–390. <https://doi.org/10.1002/jmri.26654>
3. Rix A, Piepenbrock M, Flege B, von Stillfried S, Koczera P, Opacic T, et al. Effects of contrast-enhanced ultrasound treatment on neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Theranostics*. 2021 Sep 21;11(19):9557–9570. <https://doi.org/10.7150/thno.64767>

4. Yang L, Wang S, Zhang L, Sheng C, Song F, Wang P, Huang Y. Performance of ultrasonography screening for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020 Jun 1;20(1):499. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06992-1>
5. Suter MB, Pesapane F, Agazzi GM, Gagliardi T, Nigro O, Bozzini A, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammography for breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2020 Oct;53:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.06.005>
6. Гаранина А. Э., Холин А. В. Современные методы визуализации образований молочных желез (обзорная статья). *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2023;6(3):41–48. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-3-41-48>
7. Brem RF, Tabár L, Duffy SW, Inciardi MF, Guingrich JA, Hashimoto BE, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the Somolnsight Study. *Radiology*. 2015 Mar;274(3):663–673. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132832>
8. Hooley RJ, Greenberg KL, Stackhouse RM, Geisel JL, Butler RS, Philpotts LE. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41. *Radiology*. 2012 Oct;265(1):59–69. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120621>
9. Wilczek B, Wilczek HE, Rasouliyan L, Leifland K. Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: Report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program. *Eur J Radiol*. 2016 Sep;85(9):1554–1563. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.06.004>
10. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, White E. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Jul 5;92(13):1081–1087. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.13.1081>
11. Narayan AK, Lee CI, Lehman CD. Screening for Breast Cancer. *Med Clin North Am*. 2020 Nov;104(6):1007–1021. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.08.003>
12. Xin Y, Zhang X, Yang Y, Chen Y, Wang Y, Zhou X, Qiao Y. A multicenter, hospital-based and non-inferiority study for diagnostic efficacy of automated whole breast ultrasound for breast cancer in China. *Sci Rep*. 2021 Jul 6;11(1):13902. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93350-1>
13. Гажонова В. Е., Ефремова М. П., Бачурина Е. М., Хлюстина Е. М., Поткин С. Б. Возможности сонотомографии (автоматического объемного сканирования молочных желез) в оценке железистого типа строения молочных желез как фактора риска возникновения рака молочной железы. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015;(5):5–10. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-5-32-41>
14. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization. *Radiology*. 2006 Nov;241(2):355–365. <https://doi.org/10.1148/radiol.2412051710>
15. Wang ZL, Xu JH, Li JL, Huang Y, Tang J. Comparison of automated breast volume scanning to hand-held ultrasound and mammography. *Radiol Med*. 2012 Dec;117(8):1287–1293. <https://doi.org/10.1007/s11547-012-0836-4> Epub 2012 Jun 28. Erratum in: *Radiol Med*. 2012 Dec;117(8):1443. Xw, Jian Hong [corrected to Xu, Jian Hong].
16. Zhang Q, Hu B, Hu B, Li WB. Detection of breast lesions using an automated breast volume scanner system. *J Int Med Res*. 2012;40(1):300–306. <https://doi.org/10.1177/147323001204000130>
17. Xiao YM, Chen ZH, Zhou QC, Wang Z. The efficacy of automated breast volume scanning over conventional ultrasonography among patients with breast lesions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Dec;131(3):293–296. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.05.036>
18. Skaane P, Gullien R, Eben EB, Sandhaug M, Schulz-Wendtland R, Stoeblen F. Interpretation of automated breast ultrasound (ABUS) with and without knowledge of mammography: a reader performance study. *Acta Radiol*. 2015 Apr;56(4):404–412. <https://doi.org/10.1177/0284185114528835>
19. Kim SH, Kim HH, Moon WK. Automated Breast Ultrasound Screening for Dense Breasts. *Korean J Radiol*. 2020 Jan;21(1):15–24. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0176>
20. Klein Wolterink F, Ab Mumin N, Appelman L, Derks-Rekers M, Imhof-Tas M, Lardenoije S, et al. Diagnostic performance of 3D automated breast ultrasound (3D-ABUS) in a clinical screening setting-a retrospective study. *Eur Radiol*. 2024 Jan 19. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10568-5>
21. Gatta G, Somma F, Sardu C, De Chiara M, Massafra R, Fanizzi A, et al. Automated 3D Ultrasound as an Adjunct to Screening Mammography Programs in Dense Breast: Literature Review and Metanalysis. *J Pers Med*. 2023 Dec 4;13(12):1683. <https://doi.org/10.3390/jpm13121683>
22. Foglia E, Marinelli S, Garagiola E, Ferrario L, Depretto C, Cartia F, et al. Budget impact analysis of breast cancer screening in Italy: The role of new technologies. *Health Serv Manage Res*. 2020 May;33(2):66–75. <https://doi.org/10.1177/0951484819870963>
23. Wang HY, Jiang YX, Zhu QL, Zhang J, Dai Q, Liu H, et al. Differentiation of benign and malignant breast lesions: a comparison between automatically generated breast volume scans and handheld ultrasound examinations. *Eur J Radiol*. 2012 Nov;81(11):3190–3200. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.01.034>

24. Chang JM, Cha JH, Park JS, Kim SJ, Moon WK. Automated breast ultrasound system (ABUS): reproducibility of mass localization, size measurement, and characterization on serial examinations. *Acta Radiol.* 2015 Oct;56(10):1163–1170.
25. Kaplan SS. Automated whole breast ultrasound. *Radiol Clin North Am.* 2014 May;52(3):539–546.
<https://doi.org/10.1016/j.rcl.2014.01.002>

References

1. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol.* 2018 Jan;44(1):37–70. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012>
2. Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging.* 2019 Aug;50(2):377–390. <https://doi.org/10.1002/jmri.26654>
3. Rix A, Piepenbrock M, Flege B, von Stillfried S, Koczera P, Opacic T, et al. Effects of contrast-enhanced ultrasound treatment on neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Theranostics.* 2021 Sep 21;11(19):9557–9570. <https://doi.org/10.7150/thno.64767>
4. Yang L, Wang S, Zhang L, Sheng C, Song F, Wang P, Huang Y. Performance of ultrasonography screening for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020 Jun 1;20(1):499. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06992-1>
5. Suter MB, Pesapane F, Agazzi GM, Gagliardi T, Nigro O, Bozzini A, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammography for breast lesions: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2020 Oct;53:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.06.005>
6. Garanina AE, Kholin AV. Modern Methods of Imaging of Breast Neoplasms (Literature Review). *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy.* 2023;6(3):41–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2023-6-3-41-48>
7. Brem RF, Tabár L, Duffy SW, Inciardi MF, Guingrich JA, Hashimoto BE, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the Somolnsight Study. *Radiology.* 2015 Mar;274(3):663–673. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132832>
8. Hooley RJ, Greenberg KL, Stackhouse RM, Geisel JL, Butler RS, Philpotts LE. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41. *Radiology.* 2012 Oct;265(1):59–69. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120621>
9. Wilczek B, Wilczek HE, Rasouliyan L, Leifland K. Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: Report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program. *Eur J Radiol.* 2016 Sep;85(9):1554–1563. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.06.004>
10. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, White E. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Jul 5;92(13):1081–1087. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.13.1081>
11. Narayan AK, Lee CI, Lehman CD. Screening for Breast Cancer. *Med Clin North Am.* 2020 Nov;104(6):1007–1021. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.08.003>
12. Xin Y, Zhang X, Yang Y, Chen Y, Wang Y, Zhou X, Qiao Y. A multicenter, hospital-based and non-inferiority study for diagnostic efficacy of automated whole breast ultrasound for breast cancer in China. *Sci Rep.* 2021 Jul 6;11(1):13902. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93350-1>
13. Gazhonova VE, Efremova MP, Bachurina EM, Khlyustina EM, Potkin SB. Capabilities of breast sonotomography (automated breast volume sonography) in the evaluation of the glandular structure of the breast in the context of its cancer risk. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2015;(5):5–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-5-32-41>
14. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization. *Radiology.* 2006 Nov;241(2):355–365. <https://doi.org/10.1148/radiol.2412051710>
15. Wang ZL, Xu JH, Li JL, Huang Y, Tang J. Comparison of automated breast volume scanning to hand-held ultrasound and mammography. *Radiol Med.* 2012 Dec;117(8):1287–1293. <https://doi.org/10.1007/s11547-012-0836-4> Epub 2012 Jun 28. Erratum in: *Radiol Med.* 2012 Dec;117(8):1443. Xw, Jian Hong [corrected to Xu, Jian Hong].
16. Zhang Q, Hu B, Hu B, Li WB. Detection of breast lesions using an automated breast volume scanner system. *J Int Med Res.* 2012;40(1):300–306. <https://doi.org/10.1177/147323001204000130>
17. Xiao YM, Chen ZH, Zhou QC, Wang Z. The efficacy of automated breast volume scanning over conventional ultrasonography among patients with breast lesions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Dec;131(3):293–296. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.05.036>
18. Skaane P, Gullien R, Eben EB, Sandhaug M, Schulz-Wendtland R, Stoeblen F. Interpretation of automated breast ultrasound (ABUS) with and without knowledge of mammography: a reader performance study. *Acta Radiol.* 2015 Apr;56(4):404–412. <https://doi.org/10.1177/0284185114528835>
19. Kim SH, Kim HH, Moon WK. Automated Breast Ultrasound Screening for Dense Breasts. *Korean J Radiol.* 2020 Jan;21(1):15–24. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0176>

20. Klein Wolterink F, Ab Mumin N, Appelman L, Derks-Rekers M, Imhof-Tas M, Lardenoije S, et al. Diagnostic performance of 3D automated breast ultrasound (3D-ABUS) in a clinical screening setting-a retrospective study. *Eur Radiol*. 2024 Jan 19. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10568-5>
21. Gatta G, Somma F, Sardu C, De Chiara M, Massafra R, Fanizzi A, et al. Automated 3D Ultrasound as an Adjunct to Screening Mammography Programs in Dense Breast: Literature Review and Metanalysis. *J Pers Med*. 2023 Dec 4;13(12):1683. <https://doi.org/10.3390/jpm13121683>
22. Foglia E, Marinelli S, Garagiola E, Ferrario L, Depretto C, Cartia F, et al. Budget impact analysis of breast cancer screening in Italy: The role of new technologies. *Health Serv Manage Res*. 2020 May;33(2):66–75. <https://doi.org/10.1177/0951484819870963>
23. Wang HY, Jiang YX, Zhu QL, Zhang J, Dai Q, Liu H, et al. Differentiation of benign and malignant breast lesions: a comparison between automatically generated breast volume scans and handheld ultrasound examinations. *Eur J Radiol*. 2012 Nov;81(11):3190–3200. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.01.034>
24. Chang JM, Cha JH, Park JS, Kim SJ, Moon WK. Automated breast ultrasound system (ABUS): reproducibility of mass localization, size measurement, and characterization on serial examinations. *Acta Radiol*. 2015 Oct;56(10):1163–1170.
25. Kaplan SS. Automated whole breast ultrasound. *Radiol Clin North Am*. 2014 May;52(3):539–546. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2014.01.002>

Информация об авторах:

Гаранина Анна Эдуардовна ✉ – аспирант кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; врач ультразвуковой диагностики Клиники СМТ АО «Поликлинический комплекс», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8193-6657>, SPIN: 8668-3521, AuthorID: 1186608

Холин Александр Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8227-1530>, SPIN: 9791-8550, AuthorID: 100279, Scopus Author ID: 7004225462

Information about authors:

Anna E. Garanina ✉ – PhD student of the Department of Radiation Diagnostics, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; ultrasound doctor, CMT Clinic AO, Polyclinic Complex, St. Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8193-6657>, SPIN: 8668-3521, AuthorID: 1186608

Alexander V. Kholin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8227-1530>, SPIN: 9791-8550, AuthorID: 100279, Scopus Author ID: 7004225462

Участие авторов:

Гаранина А. Э. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста и статистическая обработка данных;
Холин А. В. – концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Garanina A. E. – concept and design of the study, conducting research, analysis and interpretation of the data, text writing and data processing;
Kholin A. V. – concept and design of the study, preparation and editing of the text and approval of the final version of the article.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



3.1.6. Онкология, лучевая терапия ОБМЕН ОПЫТОМ

Влияние внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на результат хирургического лечения при раке яичников с перитонеальным канцероматозом

А. С. Дзасохов^{1✉}, А. А. Костин², В. Л. Асташов¹, А. В. Туриев¹, А. Д. Усков¹, М. А. Андреева¹

¹ Московский областной онкологический диспансер, г. о. Балашиха, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ apprentice@list.ru

Аннотация

Разработка новых методов локорегионарного лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников является актуальной задачей в связи с тем, что в большинстве случаев полная хирургическая циторедукция технически невозможна, а системная цитостатическая терапия не дает стойкого терапевтического эффекта. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) представляет собой локальный способ лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников, позволяющий осуществить равномерное распределение лекарственного аэрозоля по брюшине и используемый вместе со стандартным комбинированным лечением с целью улучшения его исходов.

Цель исследования. Анализ влияния ВАХД, используемой в дополнение к стандартному комбинированному лечению рака яичников с перитонеальным канцероматозом, на клинический исход хирургического лечения и отдаленные результаты.

Пациенты и методы. В наше проспективное рандомизированное открытое контролируемое исследование были включены 169 пациенток с впервые выявленным раком яичников с перитонеальным канцероматозом. В основную группу вошли 84 пациентки и 85 – в контрольную. Рандомизация происходила интраоперационно при помощи цифрового рандомайзера. Распределение было однородным по стадиям злокачественного новообразования (ЗНО) яичников (критерий Барнарда = 0,292) и по индексу перитонеального канцероматоза (PCI) (U-критерия Манна – Уитни = 0,625). Мы применили комбинацию хирургической циторедукции с одномоментным сеансом ВАХД и последующей системной химиотерапией в рамках одной госпитализации, в дальнейшем сеансы ВАХД проводились еще 2 раза с интервалом 42 дня также в комбинации с системной химиотерапией в рамках одной госпитализации. Все пациентки были оперированы на первом этапе в объеме экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника, всем проводилась системная цитостатическая терапия по схеме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC 5–7) (6 курсов с интервалом 21 день). В основной группе к стандартному лечению было добавлено 3 сеанса ВАХД. Для исследования хирургического профиля безопасности ВАХД при каждой госпитализации регистрировались все нежелательные явления хирургического профиля. В качестве основного исхода оценивалась длительность периода жизни без рецидива, основным показателем была медиана безрецидивной выживаемости. Общая продолжительность исследования оставила 36 мес.

Результаты. При статистической обработке было установлено, что медиана безрецидивной выживаемости в группе с применением ВАХД была больше на 8 мес. Так, в контрольной группе медиана безрецидивной выживаемости составила 13 мес. в 95 %-м доверительном интервале (в диапазоне значений от 12 до 14 мес.), в основной группе – 21 мес. (95 %-й доверительный интервал, диапазон от 18 до 22 мес.). Нежелательные явления хирургического профиля были зарегистрированы в 1,2 % после 252 сеансов ВАХД за весь период исследования. Эти явления не потребовали дополнительных медицинских вмешательств, не увеличили сроки госпитализации и не привели к исключению пациенток из протокола клинического исследования.

Заключение. Применение методики ВАХД в качестве дополнительного метода стандартного локорегионарного лечения продемонстрировало улучшение результатов лечения впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом. ВАХД имеет благоприятный профиль хирургической безопасности и является перспективным методом локального воздействия на канцероматоз брюшины как в клинической, так и исследовательской работе.

Ключевые слова:

рак яичников, перитонеальный канцероматоз, медиана безрецидивной выживаемости, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, нежелательные явления, осложнения, профиль безопасности

Для цитирования: Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Туриев А. В., Усков А. Д., Андреева М. А. Влияние внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на результат хирургического лечения при раке яичников с перитонеальным канцероматозом. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(2): 69–80. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-6> EDN: TGVMMJ

Для корреспонденции: Дзасохов Алексей Сергеевич – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. о. Балашиха, Российская Федерация

Адрес: 143900, Российская Федерация, Московская область, г. о. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

E-mail: apprentice@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания №640 от 09.04.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 01.03.2024; одобрена после рецензирования 08.05.2024; принята к публикации 20.05.2024.

The effect of pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy on the surgical treatment outcomes of ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis

A. S. Dzasochov^{1✉}, A. A. Kostin², V. L. Astashov¹, A. B. Turiev¹, A. D. Uskov¹, M. A. Andreeva¹

¹ Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ apprentice@list.ru

Abstract

The development of new local treatment methods of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer is an urgent task due to the fact that in most cases complete surgical cytoreduction is technically impossible, and systemic cytostatic therapy does not provide a stable therapeutic effect. The pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy (PIPAC) is a local method of treating peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer, which allows for uniform distribution of medicinal aerosol over the peritoneum and is used together with standard combined treatment in order to improve its outcomes.

Purpose of the study. To analyze the effect of PIPAC, used in addition to the standard combined treatment of ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis, on the clinical outcome of surgical treatment and long-term results.

Patients and methods. Our prospective randomized open-label controlled trial included 169 patients with newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis. The main group included 84 patients and 85 in the control group. Randomization was performed intraoperatively using a digital randomizer. The distribution was homogeneous according to the stages of ovarian cancer (Barnard's criterion = 0.292) and the peritoneal carcinomatosis index (PCI) (Mann-Whitney U test = 0.625). We used a combination of surgical cytoreduction with a one-time PIPAC session and subsequent systemic chemotherapy within the framework of one hospitalization, further PIPAC sessions were performed 2 more times with an interval of 42 days in combination with systemic chemotherapy within the framework of one hospitalization. All patients were operated on at the first stage in the volume of extirpation of the uterus with appendages and removal of the large omentum, all underwent systemic cytotoxic therapy scheme: paclitaxel 175 mg/m², carboplatin AUC 5–7 (6 courses with an interval of 21 days). In the main group, 3 sessions of PIPAC were added to the standard treatment. To study the surgical safety profile of PIPAC, all adverse events of a surgical profile were recorded at each hospitalization. The duration of life without relapse was estimated as the main outcome, the median relapse-free survival was the main indicator. The total duration of the study was 36 months.

Results. During statistical processing, it was found that the median disease-free survival in the group with the use of PIPAC was 8 months higher. Thus, in the control group, the median disease-free survival was 13 months in the 95 % confidence interval (in the range of values from 12 to 14 months), in the main group – 21 months (95 % confidence interval, range from 18 to 22 months). Surgical adverse events were reported in 1.2 % after 252 sessions of PIPAC over the entire study period. These phenomena didn't require additional medical interventions, didn't increase the duration of hospitalization and didn't lead to the exclusion of patients from the clinical trial protocol.

Conclusion. The use of the PIPAC technique as an additional method of standard regional treatment has demonstrated an improvement in the results of treatment of newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis. PIPAC has a favorable surgical safety profile and is a promising method of local exposure to peritoneal carcinomatosis in both clinical and research work.

Keywords:

ovarian cancer, peritoneal carcinomatosis, median disease-free survival, pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy, PIPAC, adverse events, complications, safety profile

For citation: Dzasochov A. S., Kostin A. A., Astashov V. L., Turiev A. B., Uskov A. D., Andreeva M. A. The effect of pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy on the surgical treatment outcomes of ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(2): 69-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-6> EDN: TGVMMJ

For correspondence: Aleksey S. Dzasochov – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Oncogynecology Department of the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

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

E-mail: apprentice@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee, NMRC for Oncology (extract from the protocol of the meeting N660 dated 04.09.2021). Informed consent was received from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 01.03.2024; approved after reviewing 08.05.2024; accepted for publication 20.05.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак яичников с перитонеальным канцероматозом в большинстве случаев характеризуется неблагоприятным течением с высокой вероятностью рецидивов и невысокой эффективностью их лечения [1, 2]. По данным литературы, перитонеальный канцероматоз встречается как при впервые диагностированном раке яичников, так и при его рецидивах [2]. Полное удаление метастатически измененной брюшины (хирургическая циторедукция в объеме CC-0) в большинстве случаев технически невозможно, а системное лекарственное лечение не дает длительного клинического эффекта, что в совокупности делает перитонеальный канцероматоз предиктором неблагоприятного прогноза [3]. Снижение эффективности системной цитостатической терапии в отношении метастазов на брюшине обусловлено недостаточной биодоступностью вводимых через кровеносное русло химиопрепаратов в зону поражения. Внутрибрюшное введение нормо- или гипертермического раствора противоопухолевых лекарственных средств уже не первый год в различных вариантах применяется как дополнение или альтернатива системной химиотерапии при раке яичников с перитонеальным канцероматозом [4]. Внутрибрюшинное введение цитостатиков позволяет достичь высокой концентрации химиопрепаратов в метастазах на брюшине, но при этом может сопровождаться возникновением нежелательных явлений [5, 6]. Так, в обзоре Hu J. и соавт. были проанализированы данные 79 релевантных статей, описывающих побочные эффекты гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии (ГИВХ) при лечении гастро-интестинальных злокачественных новообразований [7]. Среди зарегистрированных нежелательных явлений хирургического профиля встречались гастроинтестинальные свищи, отрывавшиеся на переднюю брюшную стенку, перфорации желудочно-кишечного тракта, послеоперационные кровотечения, изъязвление мошонки. В исследовании Tan J. W. и соавт. был приведен анализ 225 случаев использования ГИВХ совместно с циторедуктивным хирургическим лечением, частота осложнений хирургического профиля, не потребовавших дополнительных хирургических вмешательств составила 38,7 %, частота «больших» хирургических осложнений составила 15,6 % [8]. В результате исследования Mor E. и соавт. было установлено, что у 16 из 185 пациентов (8,6 %) возникли гастроинтестинальные свищи, открывающиеся на переднюю брюшную стенку и требовавшие хирургического лечения. Перфорации органов желудочно-кишечного тракта по сводным

данным отмечались в 6 % случаев сочетания HIPEC с циторедуктивной хирургией [9]. В систематическом обзоре с мета-анализом Lundbech M. и соавт. обобщены данные 14 исследований с общим количеством участников – 3268 человек. Частота послеоперационных кровотечений составила 1,7–8,3 % в раннем послеоперационном периоде [10].

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) или PIPAC (от англ. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy) представляет собой введение раствора цитостатиков в закрытую брюшную полость в форме мелкодисперсного аэрозоля в условиях карбоксиперитонеума. Условия карбоксиперитонеума при ВАХД обеспечивают равномерное распределение лекарственного аэрозоля по всей пораженной метастазами поверхности брюшины, а также большую, по сравнению с иными вариантами перитонеальной химиотерапии, биодоступность в метастазы. ВАХД, в отличие от иных методик локо-регионарного лечения канцероматоза брюшины, проводится за время лечения неоднократно и сопровождается диагностической лапароскопией, что позволяет объективно оценивать состояние брюшины в динамике. Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о наличии противоопухолевого эффекта ВАХД в виде лечебного патоморфоза метастазов и снижения индекса перитонеального канцероматоза в 70 % случаев, сочетающегося с хорошей переносимостью и малым количеством осложнений [11–14]. Нашим авторским коллективом в 2020 г. был разработан и внедрен в практику способ лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников, который стал основой проспективного открытого контролируемого рандомизированного исследования с целью повышения эффективности стандартного комбинированного лечения впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом за счет дополнения стандартного комбинированного лечения тремя сеансами ВАХД [15, 16]. Зарегистрированные нами в ходе исследования хирургические осложнения ВАХД были единичными и не требовали дополнительных видов лечения. В доступной литературе не найдено упоминаний об одновременном применении ВАХД и циторедуктивного хирургического лечения при раке яичников, что является актуальным обоснованием для представления зарегистрированных нами случаев нежелательных явлений хирургического профиля при использовании этого метода.

Цель исследования – анализ влияния ВАХД, используемой в дополнение к стандартному комбинированному лечению рака яичников с перитонеальным канцероматозом, на клинический исход хирургического лечения и отдаленные результаты.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в 2020–2023 гг. в отделении онкогинекологии № 5 ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация.

Характеристика групп исследования

В исследование были включены 169 пациенток с впервые выявленным раком яичников с перитонеальным канцероматозом, распределенных в основную ($n = 84$) и контрольную ($n = 85$) группы случайным образом. Средний возраст участниц основной группы – 56,8 лет, контрольной – 56,3 года. Для сопоставления групп по возрасту был использован двусторонний критерий сумм U-критерия Манна – Уитни [Mann–Whitney U test], который составил 0,761. Это значение свидетельствует о случайном распределении однородного характера.

У всех пациенток был верифицирован серозный рак яичников. Распределение по стадиям злокачественного новообразования (ЗНО) яичников: в основной группе стадия IIIb по FIGO (Federation International of Gynaecology and Obstetrics) – у 17 пациенток (20,2 %), стадия IIIC – у 67 пациенток (79,8 %); в контрольной группе у 12 пациенток – стадия IIIb (14,1 %) и у 73 – IIIC (85,9 %). Для оценки соответствия групп по этому признаку был рассчитан критерий Барнарда, $p = 0,292$ (распределение однородное).

Индекс перитонеального канцероматоза (PCI) в обеих группах находился в диапазоне значений от 5 до 39 баллов. Усредненное значение индекса PCI составило 23,27 балла в основной группе и 23,79 балла в контрольной. При подсчете двустороннего U-критерия Манна – Уитни получено значение 0,625, что соответствует случайному распределению однородного характера.

В рамках нашего исследования проводилась изучение общего состояния и качества жизни пациенток до начала и в процессе лечения. Общее состояние оценивалось по ECOG. На момент включения при первом анкетировании в контрольной группе средний показатель общего состояния составил $1,6 \pm 1,1$ балла, затем – $1,32 \pm 1,0$ балла (второе анкетирование), при третьем анкетировании $0,96 \pm 0,97$ и $0,78 \pm 0,87$ баллов при четвертом анкетировании по завершению 6-го курса системной полихимиотерапии (ПХТ). Аналогичная ситуация была и в основной группе: среднее базовое значение перед лечением составило $1,7 \pm 1,1$ балла, при втором анкетировании – $1,3 \pm 1,1$ балла, при третьем анкетировании – $0,66 \pm 0,83$ и $0,43 \pm 0,75$ балла при четвертом анкетировании. В контрольной группе средняя оценка качества жизни до лечения составила $55,0 \pm 11,0$

баллов, а затем последовательно при следующих трех опросах $50,8 \pm 7,5$, 47 ± 8 , $45,6 \pm 8,1$ баллов, что свидетельствовало об улучшении качества жизни на фоне проводимого лечения. В основной группе базовый уровень оценки качества жизни составил $53,8 \pm 11,3$ баллов. В последующем также выявлено улучшение показателей: $49,6 \pm 7,5$ баллов, $44,2 \pm 5,3$ баллов и $42,1 \pm 5,4$ баллов соответственно.

Гомогенность распределения в группах была установлена посредством точного двустороннего U-критерия Манна – Уитни фактический уровень значимости составил $p = 0,498$. Для анализа полученных данных была применена двухфакторная модель непараметрического дисперсионного анализа (ANOVA). Для выявления значимого различия между показателями на разных этапах исследования был использован ранговый критерий Пейджа для упорядоченной альтернативы и алгоритм, основанный на тесте ранговых сумм Фридмана. В результате было показано, что выявленная положительная динамика показателей внутри групп за весь период исследования является статистически значимой ($p < 0,0001$). Результаты исследования показали, что ВАХД улучшает общее состояние и качество жизни пациенток к моменту завершения комбинированного лечения: в основной группе общее состояние по ECOG на этом этапе было оценено в $0,43 \pm 0,75$ балла, в контрольной – $0,78 \pm 0,87$ балла. Анкетирование пациенток по EORTC-QLQ – C30 на этом этапе показало, что в основной группе показатель составил $42,1 \pm 5,4$ балла и $45,6 \pm 8,1$ балла в контрольной группе исследования [17].

Этапы исследования

После предоперационного обследования всех пациенток в соответствии с клиническими рекомендациями Министерство здравоохранения Российской Федерации [1] производилось хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками, оментэктомии и мультифокальной биопсии из 4 участков брюшины из лапаротомного доступа. Циторедукция во всех случаях была неоптимальной в связи с масштабным поражением брюшины метастазами и наличием технически нерезектабельных участков канцероматоза. Лимфаденэктомия не производилась.

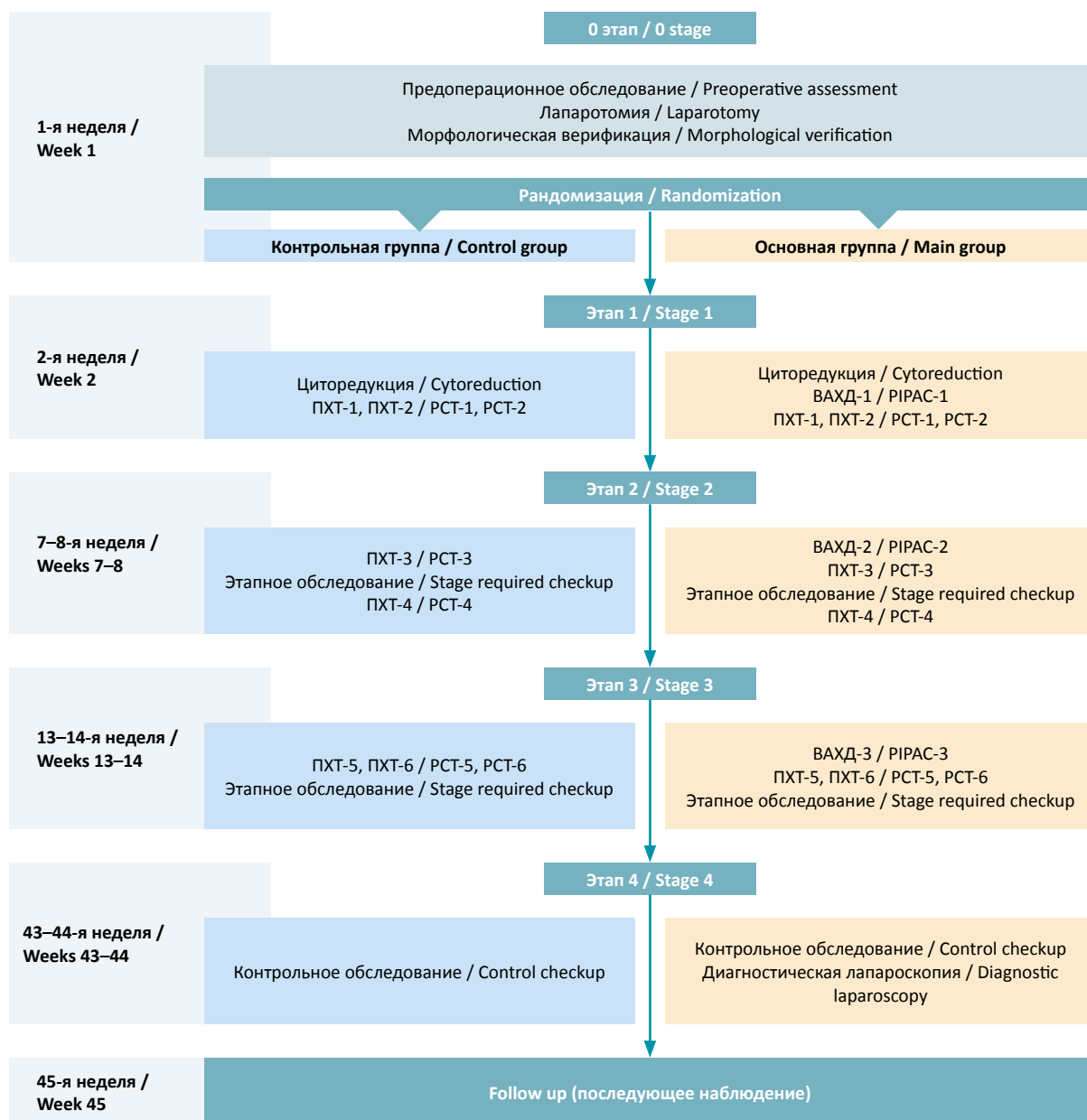
В ходе операции производилась срочная гистологическая верификации канцероматоза. При подтверждении метастатического характера новообразований брюшины происходила рандомизация пациенток путем генерации случайного значения 0 или 1 на сайте <https://www.random.org/>, где значение 0 определяло распределение в контрольную группу, а 1 – в основную.

В контрольной группе после рандомизации и завершения экстирпации матки с придатками и уда-

ления большого сальника происходило стандартное ушивание передней брюшной стенки. В основной группе исследования циторедуктивный этап операции дополнялся сеансом ВАХД. Первый курс системной ПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АUC 5–7 (ТС) проводился всем пациенткам через 7 дней после хирургического этапа. Второй курс ПХТ выполняли через 21 день на 5-й неделе исследования,

и далее проводилось еще 4 курса (суммарно 6 курсов системной ПХТ) с интервалом 21 день между ними.

Второй и третий сеансы ВАХД проводились с интервалом 42 дня, считая от первого сеанса, проведенного при первичном хирургическом лечении, и начинались с диагностической лапароскопии, подсчета индекса перитонеального канцероматоза и мультифокальной биопсии брюшины. После выпол-



Примечание: ПХТ – полихимиотерапия, ВАХД – внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением.
 Note: PCT – polychemotherapy, PIPAC – Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy.

Рис. 1. Схема протокола исследования

Fig. 1. The study protocol design

нения второго и третьего сеансов ВАХД проводилась системная ПХТ по схеме ТС через сутки после ВАХД после ранней активизации пациенток на фоне стандартной премедикации.

Общая продолжительность исследования составила 36 мес., из них 12 мес. – активная фаза, 24 мес. – наблюдение. Основным исходом была безрецидивная выживаемость, основным показателем – медиана безрецидивной выживаемости.

Схема протокола представлена на рис. 1.

Описание процедуры ВАХД

Первая процедура ВАХД осуществляется в рамках одного хирургического вмешательства после завершения циторедукции. После лапаротомии в процессе ревизии брюшной полости перитонеальный канцероматоз оценивается посредством PCI с обязательной срочной морфологической верификацией. Затем последовательно выполняется оментэктомия и экстирпация матки с придатками.

Следующим этапом проводится процедура ВАХД с видеоэндоскопическим контролем, для которой используются цисплатин и доксорубин в 180 мл физиологического раствора из расчета 10,5 мг/м² и 2,1 мг/м² соответственно. Продолжительность экспозиции после инфузии составляет 30 мин. По окончании периода экспозиции формирование карбоксиперитонеума прекращается, аспиратором производится эвакуация газа из брюшинной полости без эвакуации раствора цитостатиков, троакары извлекаются, троакарные отверстия ушиваются наглухо.

Статистика лечения

Все пациентки основной группы ($n = 84$) получили 3 сеанса ВАХД и всем была выполнена диагностическая лапароскопия. Общее количество сеансов ВАХД в рамках протокола – 252. Медиана наблюдения в основной группе составила 23,9 мес., в контрольной 24,6 – мес.

После рандомизации для пациенток из контрольной группы операция завершалась, ее продолжительность варьировала от 75 до 95 мин., в среднем 84 мин. В основной группе после циторедукции пациенткам проводили первый сеанс ВАХД, суммарная продолжительность вмешательства составляла от 120 до 173 мин., в среднем 132 мин. Различия между группами по данному показателю статистически значимы.

Продолжительность госпитализации после лечения, проводимого на 1-м этапе исследования (этап первого сеанса ВАХД в основной группе), в контрольной и основной группах в среднем составила 7,2 дня (диапазон от 5 до 13 дней) и 7,6 дней (диапазон от 6 до 12 дней) соответственно. Послеоперационных кровотечений в группах исследования зарегистрировано не было, трансфузии компонентов крови

не проводились. Статистически значимых различий между группами по этим характеристикам послеоперационного периода выявлено не было.

Программа системной ПХТ полностью выполнена в обеих группах, все пациентки получили по 6 курсов ПХТ: суммарно 504 курса в основной группе и 510 в контрольной. В контрольной группе зарегистрировано 72 рецидива и 11 летальных исходов, в основной группе 41 рецидив и 1 летальный исход.

Регистрация нежелательных явлений производилась при каждой госпитализации пациенток обеих групп. Нежелательные явления хирургического профиля классифицировались по Clavien – Dindo.

Классификация хирургических осложнений Clavien – Dindo

В 1992 г. Clavien P.-A. и Dindo D. была опубликована классификация послеоперационных осложнений, дополненная и усовершенствованная к настоящему времени. Классификация Clavien – Dindo определяет хирургическое осложнение как любое отклонение от идеального послеоперационного течения, которое не присуще процедуре [18].

По степени тяжести классификация Clavien – Dindo разделяет нежелательные явления на 5 классов в зависимости от выраженности возникших последствий и мер, потребовавшихся для их купирования.

I класс. Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости медикаментозного лечения или хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств.

II класс. Требуемые лечения медикаментозными препаратами, помимо допускаемых для I класса осложнений, также включены переливание крови и общее парентеральное питание.

III класс. Требуемые хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств:

- IIA класс. Вмешательства без общего обезболивания
- IIIB класс. Вмешательства под общим обезболиванием
- IV класс. Опасные для жизни осложнения, требующие лечения в отделениях интенсивной терапии:
 - IVA класс. Дисфункция одного органа (включая гемодиализ)
 - IVB класс. Полиорганная недостаточность
- V класс. Смерть пациента

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обеих группах исследования не было зарегистрировано послеоперационных осложнений, связанных с выполнением экстирпации матки с придатками и удалением большого сальника. Также за все время

проведения исследования не было зафиксировано ни одного летального исхода, связанного с возникновением нежелательных явлений.

В контрольной группе осложнений хирургического профиля зарегистрировано не было. В основной группе было выявлено три случая проявления послеоперационных нежелательных явлений хирургического профиля. У трех пациенток основной группы заживление послеоперационной раны в месте установки троакара в левом подреберье происходило вторичным натяжением без явлений инфицирования и не требовало хирургического вмешательства и/или активной терапии. Эти осложнения были классифицированы по Clavien – Dindo как осложнения I класса. При расчете долевого значения встречаемости нежелательных явлений в основной группе исследования за 100 % было принято общее количество сеансов ВАХД – 252 процедуры. Три процедуры сопровождались описанными выше нежелательными явлениями хирургического профиля, что составило 1,2 %.

После 2-го сеанса ВАХД на 10-е и 11-е сутки (1–2 дня после выписки из стационара) у трех пациенток в амбулаторных условиях при перевязке было выявлено расхождение краев кожной раны в левом подреберье (в зоне доступа в брюшную полость по Хассону, соответствующей троакар-у с лапароскопом). Во всех трех случаях рана была без признаков местного воспаления, без патологического отделяемого, заживала вторичным натяжением самопроизвольно, и к 3-му

сеансу ВАХД (через 29–31 день) была состоятельна. Проводились перевязки 1 раз в сутки с обработкой краев кожи местными антисептическими растворами. На рис. 2 и 3 представлен вид ран двух пациенток в момент обнаружения расхождения краев.

Пациентка З., 78 лет, клинический диагноз: рак яичников St.IIIc (pT3cN0M0), включена в исследование в августе 2021 г., экстирпация матки с придатками, оментэктомия и первый сеанс ВАХД произведены 24.08.2021 г., исходный PCI-индекс составил 39 баллов, исходно объем асцита – 1500 мл. Второй сеанс ВАХД проведен 05.10.2021 г., PCI был оценен в 10 баллов, асцитической жидкости не было, лекарственный патоморфоз в биоптатах брюшины по Лавниковой II степени. 15.10.2021 г. при перевязке было выявлено частичное расхождение краев кожной раны и подкожной жировой клетчатки в левом подреберье. При ревизии раны установлено, что швы на апоневрозе состоятельны. В связи с отсутствием общесоматической симптоматики и патологического отделяемого из раны проводились ежедневные перевязки с 1 %-м по активному йоду водным раствором «Йодопирон». 16.11.2021 г. проведен третий сеанс ВАХД. Индекс PCI составил 3 балла, асцита не выявлено, лекарственный патоморфоз IV степени. При выполнении 3-го сеанса ВАХД края раны были иссечены в пределах здоровых тканей, в послеоперационном периоде заживление произошло первичным натяжением. Диагностическая лапароскопия



Рис. 2. Вторичное заживление троакарной раны у пациентки З.

Fig. 2. Secondary recovery of a trocar wound in patient Z.



Рис. 3. Вторичное заживление троакарной раны у пациентки Р.

Fig. 3. Secondary recovery of a trocar wound in patient R.

была произведена 18.05.2022 г., PCI-индекс составил 0 баллов, асцита не обнаружено, лекарственный патоморфоз в трех биоптатах IV степени, в одном – III степени. В настоящее время пациентка жива без рецидива.

Пациентка Р., 67 лет, клинический диагноз: рак яичников St.IIIb (pT3bN0M0), включена в исследование в сентябре 2021 г., экстирпация матки с придатками, оментэктомия и первый сеанс ВАХД произведены 15.09.2021 г., исходный PCI-индекс составил 15 баллов, исходно объем асцита – 300 мл. Второй сеанс ВАХД состоялся 27.10.2021 г., PCI был оценен в 3 балла, асцитической жидкости не обнаружено, лекарственный патоморфоз в биоптатах брюшины по Лавниковой был IV степени. 08.11.2021 г. при перевязке было выявлено частичное расхождение краев кожной раны в левом подреберье, при ревизии дна раны установлено, что апоневротические швы состоятельны. В связи с отсутствием общесоматической симптоматики и патологического отделяемого из раны проводились ежедневные перевязки с 1 %-м по активному йоду водным раствором «Йодопирон». 08.12.2021 г. проведен третий сеанс ВАХД. Индекс PCI составил 0 баллов, асцита не выявлено, лекарственный патоморфоз IV степени. При выполнении 3-го сеанса ВАХД края раны были иссечены в пределах здоровых тканей, в послеоперационном периоде заживление произошло первичным натяжением. Диагностическая лапароскопия произведена 14.06.2022 г., PCI-индекс составил 0 баллов, асцита не обнаружено, лекарственный патоморфоз IV степени. 19.01.2023 г.

выявлен рецидив перитонеального канцероматоза, PCI-4, проведено 6 курсов 2-й линии по схеме ТС. При обследовании в августе 2023 г. PCI-0. В настоящее время пациентка жива.

Пациентки Г., 54 лет, клинический диагноз: рак яичников St.IIIc (pT3cN0M0). Включение в исследование произошло в апреле 2022 г. Экстирпация матки с придатками, оментэктомия и первый сеанс ВАХД состоялись 20.04.2022 г., PCI-индекс на момент включения составлял 22 балла, объем асцита – 450 мл. Второй сеанс ВАХД состоялся 01.06.2022 г., канцероматоз брюшины полностью регрессировал (PCI = 0), асцитической жидкости не выявлено, лекарственный патоморфоз в биоптатах брюшины по Лавниковой IV степени. 11.06.2022 г. выявлено полное расхождение краев кожной раны в левом подреберье, апоневротические швы были состоятельны. Проводились ежедневные перевязки с 1 %-м по активному йоду водным раствором «Йодопирон». 13.07.2022 г. проведен третий сеанс ВАХД. Индекс PCI составил 0 баллов, асцита не выявлено, лекарственный патоморфоз брюшины IV степени. При выполнении 3-го сеанса ВАХД края раны были иссечены в пределах здоровых тканей, в послеоперационном периоде заживление произошло первичным натяжением. Диагностическая лапароскопия была произведена 11.01.2023 г., PCI-индекс составил 0 баллов, асцита не обнаружено, лекарственный патоморфоз IV степени. В настоящее время пациентка жива без рецидива.

Для оценки безрецидивной выживаемости имеющиеся статистические данные были объединены в Excel-файл. Для каждой пациентки временные интервалы от начала наблюдения t_0 до наступления события (рецидива) t_1 были переведены в месяцы по встроенной Excel-формуле: $m = \text{ОКРУГЛ}((t_1 - t_0) / 30,5; 0)$. Чтобы сравнить группы по безрецидивной выживаемости был использован метод Каплана – Мейера [Kaplan–Meier]. Для вычисления оценок риска применена функция `survfit` из пакета `survival` языка программирования R. На рис. 4 приведены графики Каплана – Мейера для основной и контрольной группы.

График функции безрецидивной выживаемости в основной группе расположен выше, чем в контрольной, что означает преимущество основной группы над контрольной. Из отчета функции `survfit` для медианы безрецидивной выживаемости в контрольной группе установлена оценка MED = 13 мес. и 95 %-й доверительный интервал (12 мес., 14 мес.). В основной группе оценка MED = 21 мес. и 95 %-й доверительный интервал (18 мес., 22 мес.). Таким образом, в основной группе медианная безрецидивная выживаемость оказалась на 8 мес. больше, чем в контрольной группе.

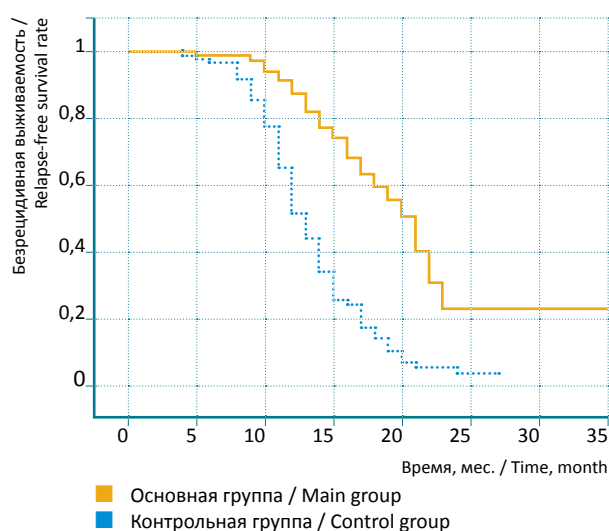


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в группах исследования

Fig. 4. Relapse-free survival rate among the study groups

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогноз при раке яичников в значительной степени зависит от наличия перитонеального канцероматоза и объема хирургического удаления опухоли. Отсутствие патогномичной симптоматики при раке яичников и латентный характер заболевания способствуют тому, что в подавляющем большинстве случаев рак яичников диагностируется на III–IV стадиях, сопровождающихся наличием масштабного канцероматоза брюшины, при котором полная хирургическая циторедукция невозможна. Рецидивы рака яичников также почти всегда сопровождаются метастатическим поражением брюшины, определяющим неблагоприятный прогноз в связи с высокой резистентностью к системной химиотерапии. В этих условиях особое значение приобретает внутрибрюшинная химиотерапия, позволяющая повысить биодоступность цитостатиков в метастазы на брюшине и дающая возможность повысить эффективность лечения. ВАХД – это современный малотравматичный способ введения цитостатиков в брюшную полость, к достоинствам которого относятся глубокое проникновение цитостатиков в метастазы, возможность сочетания со стандартным комбинированным лечением, повторяющийся характер сеансов ВАХД, что позволяет динамически оценивать резорбцию канцероматоза визуально и на патоморфологическом уровне.

При статистическом анализе полученных в ходе исследования данных было установлено, что медиана безрецидивной выживаемости в основной группе оказалась больше на 8 мес. чем в контрольной, таким образом имеются основания полагать, что

добавление ВАХД к стандартному лечению впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом дает преимущество в безрецидивной выживаемости, достоверно увеличивая ее длительность.

Значимым аспектом любого клинического исследования является регистрация и последующий статистический анализ осложнений используемой методики лечения. Проведение в описываемом исследовании 252 процедур ВАХД в трех случаях (1,2 %) сопровождалось заживлением кожи и подкожной жировой клетчатки одного из троакарных каналов передней брюшной стенки вторичным натяжением без гнойно-воспалительных явлений. Заживление происходило самопроизвольно и не потребовало никаких видов лечения (I класс по Clavien – Dindo). Эти нежелательные явления хирургического профиля не привели к изменению сроков проведения запланированных лечебных мероприятий в рамках протокола исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение результатов лечения впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом при помощи добавления к комбинированному лечению трех сеансов ВАХД не сопровождалось хирургическими осложнениями, требовавшими дополнительного лечения и изменения программы лечения основного заболевания. По мнению авторов, ВАХД является безопасной в отношении хирургических осложнений методикой лечения и может широко применяться как в исследовательской работе, так и в клинической практике.

Список источников

1. Клинические рекомендации: рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. Доступно по: http://disuria.ru/_Id/13/1326_kr20C48C56C57MZ.pdf Дата обращения: 08.05.2024.
2. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs*. 2019 Apr;35(2):151–156. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>
3. Koole S, van Stein R, Sikorska K, Barton D, Perrin L, Brennan D, et al.; OVHIPEC-2 Steering Committee and the Dutch OVHIPEC group. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jun;30(6):888–892. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001231>
4. van Stein RM, Aalbers AGJ, Sonke GS, van Driel WJ. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian and Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Oncol*. 2021 Aug 1;7(8):1231–1238. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0580>
5. Di Giorgio A, Macrì A, Ferracci F, Robella M, Visaloco M, De Manzoni G, et al. 10 Years of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 9;15(4):1125. <https://doi.org/10.3390/cancers15041125>
6. Захаренко А. А., Зайцев Д. А., Натха А. С., Беляев М. А., Трушин А. А., Тен О. А., Рыбальченко В. А. Внутрибрюшная химиотерапия – современное видение проблемы. *Вопросы онкологии*. 2017;63(5):708–713. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-5-708-713>

7. Hu J, Wang Z, Wang X, Xie S. Side-effects of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with gastrointestinal cancers. *PeerJ*. 2023 Apr 28;11:e15277. <https://doi.org/10.7717/peerj.15277>
8. Tan JW, Tan GHC, Ng WY, Ong CJ, Chia CS, Soo KC, Teo MCC. High-grade complication is associated with poor overall survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2020 May;25(5):984–994. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01609-5>
9. Mor E, Assaf D, Laks S, Benvenisti H, Ben-Yaacov A, Zohar N, et al. The impact of gastrointestinal anastomotic leaks on survival of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg*. 2022 Feb;223(2):331–338. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.03.061>
10. Lundbech M, Krag AE, Iversen LH, Hvas AM. Postoperative bleeding and venous thromboembolism in colorectal cancer patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2022 Jan;37(1):17–33. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-04021-6>
11. Teixeira Farinha H, Grass F, Labgaa I, Pache B, Demartines N, Hübner M. Inflammatory Response and Toxicity After Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy. *J Cancer*. 2018 Jan 1;9(1):13–20. <https://doi.org/10.7150/jca.21460>
12. Gravensen M, Detlefsen S, Bjerregaard JK, Fristrup CW, Pfeiffer P, Mortensen MB. Prospective, single-center implementation and response evaluation of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastasis. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jun 1;10:1758835918777036. <https://doi.org/10.1177/1758835918777036>
13. De Simone M, Vaira M, Argenziano M, Berchiolla P, Pisacane A, Cinquegrana A, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin, and Doxorubicin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial. *Biomedicine*. 2020 Apr 30;8(5):102. <https://doi.org/10.3390/biomedicine8050102>
14. Struller F, Horvath P, Solass W, Weinreich FJ, Strumberg D, Kokkalis MK, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 May 13;11:1758835919846402. <https://doi.org/10.1177/1758835919846402>
15. Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л. Способ лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников. Патент на изобретение № 2745478, Государственный реестр изобретений РФ, 25.03.2021 г.
16. Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Хомяков В. М., Усков А. Д., Андреева М. А., Уткина А. Б. Описание первого клинического случая комбинации хирургической циторедукции и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при лечении рака яичников. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2021;10(2):44–49. <https://doi.org/10.17116/onkolog2021100215>
17. Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Туриев А. В., Усков А. Д. Влияние внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на качество жизни пациенток с впервые выявленным раком яичников с перитонеальным канцероматозом в процессе комбинированного лечения. *Исследования и практика в медицине*. 2023; 10(1):68–77. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-6> EDN: TQNXKD
18. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>

References

1. Clinical recommendations: ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer. Moscow: the Russian Federation Ministry of Health, 2023. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_id/13/1326_kr20C48C56C57MZ.pdf Accessed: 08.05.2024.
2. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs*. 2019 Apr;35(2):151–156. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>
3. Koole S, van Stein R, Sikorska K, Barton D, Perrin L, Brennan D, et al.; OVHIPEC-2 Steering Committee and the Dutch OVHIPEC group. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jun;30(6):888–892. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001231>
4. van Stein RM, Aalbers AGJ, Sonke GS, van Driel WJ. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian and Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Oncol*. 2021 Aug 1;7(8):1231–1238. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0580>
5. Di Giorgio A, Macrì A, Ferracci F, Robella M, Visaloco M, De Manzoni G, et al. 10 Years of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 9;15(4):1125. <https://doi.org/10.3390/cancers15041125>
6. Zakharenko AA, Zaitsev DA, Natha AS, Belyaev MA, Trushin AA, Ten OA, Rybalchenko VA. Intraperitoneal chemotherapy - modern state of the problem. *Problems in Oncology*. 2017;63(5):708–713. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-5-708-713>
7. Hu J, Wang Z, Wang X, Xie S. Side-effects of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with gastrointestinal cancers. *PeerJ*. 2023 Apr 28;11:e15277. <https://doi.org/10.7717/peerj.15277>

8. Tan JW, Tan GHC, Ng WY, Ong CJ, Chia CS, Soo KC, Teo MCC. High-grade complication is associated with poor overall survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2020 May;25(5):984–994. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01609-5>
9. Mor E, Assaf D, Laks S, Benvenisti H, Ben-Yaacov A, Zohar N, et al. The impact of gastrointestinal anastomotic leaks on survival of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg*. 2022 Feb;223(2):331–338. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.03.061>
10. Lundbech M, Krag AE, Iversen LH, Hvas AM. Postoperative bleeding and venous thromboembolism in colorectal cancer patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2022 Jan;37(1):17–33. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-04021-6>
11. Teixeira Farinha H, Grass F, Labgaa I, Pache B, Demartines N, Hübner M. Inflammatory Response and Toxicity After Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy. *J Cancer*. 2018 Jan 1;9(1):13–20. <https://doi.org/10.7150/jca.21460>
12. Graversen M, Detlefsen S, Bjerregaard JK, Fristrup CW, Pfeiffer P, Mortensen MB. Prospective, single-center implementation and response evaluation of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastasis. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jun 1;10:1758835918777036. <https://doi.org/10.1177/1758835918777036>
13. De Simone M, Vaira M, Argenziano M, Berchiolla P, Pisacane A, Cinquegrana A, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin, and Doxorubicin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial. *Biomedicines*. 2020 Apr 30;8(5):102. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050102>
14. Struller F, Horvath P, Solass W, Weinreich FJ, Strumberg D, Kokkalis MK, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 May 13;11:1758835919846402. <https://doi.org/10.1177/1758835919846402>
15. Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL. The method of treating peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer patients. Patent for invention No. 2745478, State Register of Inventions of the Russian Federation, 03.25.2021. (In Russ.).
16. Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL, Khomyakov VM, Uskov AD, Andreeva MA, Utkina AB. Description of the first clinical case of a combination of surgical cytoreduction and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2021;10(2):44–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2021100215>
17. Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL, Turiev AV, Uskov AD. The effect of Pressurised Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy on the quality of life of patients with primary diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis during combined treatment. *Research and Practical Medicine Journal. (Issled. prakt. med.)*. 2023;10(1):68–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-6> EDN: TQNXKD
18. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>

Информация об авторах:

Дзасохов Алексей Сергеевич ✉ – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Костин Андрей Александрович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор РАН, первый проректор – проректор по научной работе ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Асташов Владимир Леонидович – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1075-3797>, SPIN: 2917-3217, AuthorID: 1084592

Туриев Артур Валерьевич – врач-онколог онкогинекологического отделения ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, AuthorID: 610061

Усков Антон Дмитриевич – врач-онколог дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-555X>

Андреева Марина Александровна – заведующая патолого-анатомическим отделением ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-7655>

Information about authors:

Aleksey S. Dzasochov ✉ – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Oncogynecology Department of the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Andrey A. Kostin – Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the RAS, First Vice-Rector – Vice-Rector for Research, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course in Oncourology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Vladimir L. Astashov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, AuthorID: 610061

Artur V. Turiev – MD, Oncologist of Oncogynecological Department, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, SPIN: 5505-0498, AuthorID: 311727

Anton D. Uskov – MD, Oncologist of Oncogynecological Department, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-555X>

Marina A. Andreeva – Head of the Pathology Department отделением Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-7655>

Участие авторов:

Дзасохов А. С. – разработка концепции исследования, выполнение хирургического этапа работы, формирование и ведение базы данных, обработка материала, написание исходного текста, итоговые выводы;
Костин А. А. – идея исследования, научное руководство, концепция исследования, развитие методологии;
Асташов В. Л. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, организационно-административная деятельность;
Турьев А. В. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчет доз цитостатиков, настройка инжектора для инфузии химиопрепаратов;
Усков А. Д. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчет доз цитостатиков, настройка инжектора для инфузии химиопрепаратов;
Андреева М. А. – морфологическое исследование послеоперационного материала.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Dzasochov A. S. – development of the research concept, implementation of the surgical stage of the study, formation and maintenance of the database, processing of the material, writing the source text, final conclusions;
Kostin A. A. – the idea of research, scientific guidance, research concept, methodology development;
Astashov V. L. – scientific management, research concept, methodology development, organizational and administrative activities;
Turiev A.V. – data collection, surgical assistance, calculation of cytostatic doses, adjustment of the injector for insufflation of chemotherapy drugs;
Uskov A.D. – data collection, surgical assistance, calculation of cytostatic doses, adjustment of the injector for insufflation of chemotherapy drugs;
Andreeva M. A. – morphological study of postoperative material.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.



3.1.6. Онкология, лучевая терапия ОБЗОР

Роль иммунотерапии в лечении меланомы кожи: современный взгляд на проблему

П. С. Масаева✉

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ masaeva_ps@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценить роль и возможности различных видов иммунотерапии в лечении меланомы кожи, а также перспективы ее использования в клинической практике.

Материалы и методы. Поиск литературы вели в базе данных PubMed. Ограничение по дате публикации: с 2018 по 2023 гг. В качестве поисковых запросов использовались следующие ключевые слова: «Melanoma», «Melanoma and immunotherapy», «Treatment of Metastatic Melanoma», «Immunological Factors». Отбирались полнотекстовые варианты. Из работы исключали статьи, которые были основаны на субъективном мнении авторов. Для каждого найденного исследования регистрировали: метод лечения, количество пациентов, срок наблюдения, время безрецидивного течения, выживаемость. Метаанализ данных не проводили в связи с высокой гетерогенностью исследований.

Результаты. Отмечена достаточно высокая эффективность адъювантной терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при лечении BRAF-отрицательных пациентов. Так, препарат ипилимумаб, появившийся одним из первых, продемонстрировал свою эффективность, препарат ниволумаб давал по данным одного из исследований 5-летнюю общую выживаемость на уровне 35 %. Применение пембролизумаба ассоциировалось с 5-летней общей выживаемостью на уровне 41 %. В метаанализе 2015 г. было продемонстрировано, что применение ниволумаба, как и пембролизумаба дает наилучшую общую выживаемость, в связи с чем может быть включено в терапию первой линии. Комбинация же данных препаратов позволяет добиться хорошего ответа на терапию у пациентов с BRAF-положительным статусом (5-летняя общая выживаемость на уровне 52 %).

Заключение. Иммунотерапия меланомы с применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения, особенно в тех случаях, когда дополняет хирургическую резекцию опухоли. Наиболее используемыми препаратами являются ниволумаб и ипилимумаб, которые эффективнее работают в комбинации. Так, 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 36 %, общая выживаемость на уровне 52 %. Резистентность к иммунотерапии является важной проблемой данного вида лечения, решение которой поможет улучшить результаты контроля над местным онкопроцессом, улучшить ответ на терапию. Найти разрешение данной проблемы возможно благодаря фундаментальному изучению молекулярной биологии опухоли в условиях моделирования опухолевого роста и опухолевого «ускользания».

Ключевые слова:
иммунотерапия, меланома, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

Для цитирования: Масаева П. С. Роль иммунотерапии в лечении меланомы кожи: современный взгляд на проблему. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(2): 81-88. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-7> EDN: TJZPOF

Для корреспонденции: Масаева Полина Сергеевна – студент 5-го курса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
E-mail: masaeva_ps@mail.ru

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 25.02.2024; одобрена после рецензирования 12.05.2024; принята к публикации 20.05.2024.

© Масаева П. С., 2024

The role of immunotherapy in the treatment of skin melanoma: a contemporary perspective

P. S. Masaeva✉

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

✉ masaeva_ps@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the role and possibilities of various types of immunotherapy in the treatment of skin melanoma, as well as the prospects for its use in clinical practice.

Materials and methods. The literature was looked up in the PubMed database. Publication date limit was set from 2018 to 2023. The following keywords were used as search queries: "Melanoma", "Melanoma and immunotherapy", "Treatment of Metastatic Melanoma", "Immunological Factors". Full-text versions were selected. Articles that were based on the subjective opinion of the authors were excluded from the study. For each research found, the following parameters were recorded: treatment method, number of patients, follow-up period, time of relapse-free course, survival rate. No meta-analysis of the data was performed due to the high heterogeneity of the studies.

Results. A sufficiently high efficiency of adjuvant therapy with inhibitors of immune response control points in the treatment of BRAF-negative patients has been noted. For this reason, the drug ipilimumab, which appeared among the first, demonstrated its effectiveness. The drug nivolumab gave, according to one of the studies, a 5-year overall survival rate of 35 %. The use of pembrolizumab was associated with a 5-year overall survival rate of 41 %. In the 2015 meta-analysis It has been demonstrated that the use of nivolumab, as well as pembrolizumab, provides the best overall survival, and therefore can be included in first-line therapy. The combination of these drugs makes it possible to achieve a good response to therapy in patients with BRAF-positive status (5-year overall survival rate of 52 %).

Conclusion. Melanoma immunotherapy with immune response checkpoint inhibitors is currently the most effective treatment method, especially in cases where it complements surgical resection of the tumor. The most commonly used drugs are nivolumab and ipilimumab, which work more effectively when combined. Thus, the 5-year progression-free survival rate is 36 %, the overall survival rate is 52 %. Resistance to immunotherapy is an important problem of this type of treatment, the solution of which will help to improve the outcomes of control over the local cancer process and improve the response to therapy. It is possible to find a solution to this problem due to the fundamental study of the molecular biology of the tumor in terms of modeling tumor growth and tumor "escape" mechanisms.

Keywords:

immunotherapy, melanoma, immune response checkpoint inhibitors

For citation: Masaeva P.S The role of immunotherapy in the treatment of skin melanoma: a contemporary perspective. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(2): 81-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-7> EDN: TJZPOF

For correspondence: Polina S. Masaeva – 5th year student, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation
Address: 41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation
E-mail: masaeva_ps@mail.ru

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 25.02.2024; approved after reviewing 02.05.2024; accepted for publication 20.05.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Меланома относится к наиболее злокачественным новообразованиям, и, несмотря на предпринимаемые скрининговые и профилактические мероприятия, показатели заболеваемости и смертности сохраняются на высоком уровне.

В этиологии меланомы факторами риска принято считать экологический, генетический и иммунологический. Модификация экологического фактора, безусловно, может профилировать развитие меланомы. Речь идет в основном о влиянии ультрафиолета, которое доказано увеличивает риск развития меланомы [1–5]. Однако модификация экологического фактора не может повлиять на скорость течения уже развившейся меланомы.

Генетический фактор также играет роль в патогенезе заболевания. В последнее время особое внимание уделяют мутации *BRAFV600E/K*, открытой в 2005 г. [6]. Данная мутация довольно часто встречается у пациентов с меланомой кожи, при этом нет статистически значимых факторов (например, ультрафиолетовое облучение или другие), коррелирующих с ее выявлением [6]. Однако в настоящее время нет достаточно достоверных генетических маркеров, имеющих прогностическую и диагностическую значимость при лечении меланомы.

Внешние факторы среды, хронические инфекции, особенно распространенные вирусы, такие как цитомегаловирус человека, вирус Эпштейна – Барр, вирусы гриппа и, возможно, COVID-19, могут снижать противоопухолевые механизмы иммунной системы на молекулярном уровне [7, 8].

Основной причиной смерти от меланомы являются метастазы [9]. Оптимизация скрининга и определение предикторов развития меланомы позволит улучшить контроль над заболеванием. Изучение эпидемиологии поможет проводить превентивные мероприятия, особенно в ключевых регионах по частоте развития меланомы. Оптимальным подходом к лечению является тот, который может быть применен на любой стадии развития заболевания. Иммунотерапия является методом лечения, улучшающим прогноз при любой стадии онкопроцесса [10].

Поскольку меланома является иммуногенной опухолью, она представляет собой биоспецифическую мишень для иммунотерапии [11]. Модификация аутоиммунной реакции легла в основу иммунотерапевтического подхода к лечению меланомы, который в настоящее время признан наиболее эффективным [3].

Цель исследования: оценить роль и возможности различных видов иммунотерапии в лечении меланомы кожи, а также перспективы ее использования в клинической практике.

Источники данных

Поиск литературы вели в базе данных PubMed. Ограничение по дате публикации: с 2018 по 2023 г. В качестве поисковых запросов использовали следующие термины: «Melanoma», «Melanoma and immunotherapy», «Treatment of Metastatic Melanoma», «Immunological Factors». Из скрининга и анализа исключали статьи, в которых были субъективные мнения авторов. Метаанализ данных не проводили в связи с высокой гетерогенностью исследований.

Анализ результатов исследования

При работе с базой данных PubMed было найдено 17 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований об эффективности иммунотерапии меланомы, опубликованные за последние 5 лет. Среди них мы отобрали 14 исследований. Критерии отбора: представление клинических данных о применяемой схеме терапии и результатах терапии, выраженных в свободе от рецидивов, общей выживаемости (табл. 1).

В анализируемой литературе рассмотрен вопрос применения иммунотерапии при лечении меланомы. В одних исследованиях иммунотерапия назначалась в качестве дополнения к хирургическому лечению (в формате неoadъювантной и адъювантной терапии); в других уделялось внимание изолированному иммунотерапевтическому лечению пациентов с выявленной *BRAF*-мутацией, результат лечения оценивался по таким контрольным точкам, как «безрецидивная выживаемость» и «общая выживаемость». Многие авторы демонстрировали промежуточные результаты. В этом случае был указан процент выживших на момент окончания наблюдения в рамках данного этапа исследования вместе с указанием срока клинического наблюдения.

Отмечается тенденция к недостаточной систематизации отдаленных результатов (более 1 года). В большинстве опубликованных работ присутствует гетерогенность в сравниваемых группах, представлено мало результатов лечения в группах, отобранных в соответствии со стадией меланомы. Ни в одной работе нет данных о периоперационной выживаемости пациентов. Продолжаются исследования 2-й и 3-й фаз.

По результатам проведенного анализа можно сделать следующие выводы. Терапия ингибиторами контрольных точек на сегодняшний день является наиболее доказанным и эффективным способом. Она применяется как изолированно, так и в комбинации с другими препаратами. Так, добавление ниволумаба в терапию ипилимумабом улучшало показатель безрецидивной выживаемости [2]. По данным наблю-

дения за пациентами в течение 5 лет выявлено, что 82 % пациентов в группе «ниволумаб + ипилимумаб» не получали последующего лечения по окончании курса иммунотерапии [19]. Дополнение химиотерапии b-адреноблокаторами, метформином и прочими симптоматическими препаратами не повышало противорецидивного эффекта [13, 16].

Вместе с этим терапия ингибиторами контрольных точек в группах с подтвержденной мутацией BRAF не дает результатов, сопоставимых с результатами лечения пациентов без BRAFV600E/K мутации. Так, комбинация двух и трех препаратов из группы ингибиторов контрольных точек существенно не улучшала прогноз у пациентов с прогрессирующей меланомой BRAF с положительной мутацией V600 в исследовании Ascierto P. A. и соавт. [20]. В исследовании, проведенном в 2023 г., при меланоме с мутацией BRAFV600E/K предложенная триплетная комбинация улучшала медиану выживаемости и безрецидивного течения, однако исследование не было проведено на достаточно большой выборке, чтобы можно было экстраполировать эти данные на общую популяцию [15]. Стоит отметить, что все же есть сообщения о статистически значимом результате приема ингибиторов контрольных точек у пациентов с BRAF-мутацией. Прием ниволумаба привел к улучшению 3-летней общей выживаемости в сравнении с терапией дакарбазином у пациентов с BRAF-мутацией [21].

Обсуждается лечение метастатической меланомы T1PLDC вакциной [25]. Вероятно, данный метод может стать методом первой линии для пациентов на стадиях T3 и выше. Вакцина хорошо переносится пациентами, улучшает медиану безрецидивной выживаемости (сопоставимо с применением ниволумаба) и имеет значительно меньше побочных явлений, чем препараты из группы ингибиторов контрольных точек [2]. В связи с комплексным влиянием на иммунитет, вероятно, при применении данной вакцины в борьбу включается сразу несколько противоопухолевых механизмов [18]. Однако сейчас ее невозможно назначать как самостоятельный метод лечения из-за отсутствия систематизированных отдаленных результатов.

Хирургическое лечение остается основным методом терапии меланомы. В свою очередь, дополнение хирургического лечения адъювантной терапией пембролизумабом увеличивает безрецидивную выживаемость [12].

Эволюция подхода к лечению меланомы, роль ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в иммунотерапии меланомы

Исторически первым препаратом для иммунотерапии путем ингибирования контрольных точек иммунного ответа стал препарат ипилимумаб (монокло-

нальное антитело против CTLA4). В США его одобрили для использования в клинической практике в 2011 г. С тех пор он является препаратом выбора в лечении меланомы. Введение анти-PD-1 и анти-CTLA-4 антител для ингибирования иммунных контрольных точек приводит к увеличению эффективности противоопухолевого иммунитета.

Другим препаратом из группы иммунотерапевтических средств, показавших эффективность в клинической практике, стал ниволумаб, который на сегодняшний день используется в терапии первой линии для лечения «неоперабельной» или метастатической меланомы, хотя в последнее время его не назначают, если подтверждено, что опухоль не имеет BRAF-мутации. Так, в недавнем исследовании было продемонстрировано, что ниволумаб как в комбинации с ипилимумабом, так и в виде монотерапии, увеличивал кумулятивную выживаемость в сравнении с «эталонным» ипилимумабом у пациентов с BRAF-мутацией (52 % против 34 %) [26, 27]. Среди пациентов, перенесших резекцию меланомы IIIB, IIIC или IV стадии, адъювантная терапия ниволумабом увеличила свободу от рецидива, а также ассоциировалась с более низкой частотой побочных эффектов, чем адъювантная терапия ипилимумабом [28].

Однако с появлением отдаленных результатов применения вышеуказанных препаратов стали публиковаться и данные о приобретенной лекарственной резистентности опухолевых клеток [29]. Также неизвестно, насколько эффективно ингибиторы контрольных точек иммунного ответа работают в очаге метастазирования, не выявлено механизмов работы препарата в преметастатических нишах, поэтому процесс метастазирования меланомы является фактором, до сих пор не позволяющим эффективно бороться с данным заболеванием [1].

Резистентность к иммунотерапии

Важной проблемой в иммунотерапии является резистентность опухоли к ней, которая связана с появлением так называемых транскрипционных сигнатур [30]. Секвенирование ДНК поможет найти «программы резистентности», обеспечивающие «уклонение» клеток опухоли от Т-клеточного ответа, вызываемого препаратами из группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [31].

Описано ERK2-зависимое переключение фенотипа, напоминающее эпителиально-мезенхимальный переход, а также прочие пути формирования резистентности [25]. В экспериментальном исследовании IGFBP2 был предложен в качестве потенциального маркера резистентности к препаратам-ингибиторам контрольных точек иммунного ответа [31].

Таблица 1. Рандомизированные плацебо-контролируемые многоцентровые исследования, опубликованные в 2018–2023 гг. Table 1. Randomized placebo-controlled multicenter trials published in 2018–2023								
Метод лечения / Treatment method	Количество пациентов / Number of patients	Стадия меланомы / Melanoma stage	Дополнительные методы лечения / Additional treatment methods	Медиана наблюдения / Observation median	Медиана безрецидивной выживаемости / Relapse-free survival median	Медиана общей выживаемости / Overall survival median	Год исследования / Year of research	Ссылка на исследование / Reference to the paperwork
Пембролизумаб / Pembrolizumab	487 (после рандомизации в контрольной группе) / 487 (after randomization in the control group)	t3b–t4a	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	37,2 мес. / 37.2 months	95 %	н/д / n/d	2022	[12]
Ниволумаб/ниволумаб + ипилиумаб/плацебо / Nivolumab/nivolumab + ipilimumab/placebo	1896 (всего) / 1896 (total)	н/д / n/d	н/д / n/d	5 лет / 5 years	52 %	н/д / n/d	2019	[2]
Пембролизумаб + b-адреноблокаторы / Pembrolizumab + b-adrenoblockers	514 (после рандомизации в контрольной группе) / 514 (after randomization in the control group)	t3+	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	3 года / 3 years	34 %	н/д / n/d	2022	[13]
Атезолизумаб в комбинации с вемурафенибом и кобиметинибом / Atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib	514	t3+	н/д / n/d	18,9 мес. / 18.9 months	95 %	95 %	2023	[14]
Пембролизумаб с дабрафенибом и траметинибом / Pembrolizumab with dabrafenib and trametinib	120 (всего) / 120 (total)	BRAF+	н/д / n/d	36,6 мес. / 36.6 months	95 % (25,1 мес.) / 95 % (25,1 months)	63 % (24 мес.) / 63 % (24 months)	2020	[15]
Метформин + пембролизумаб / Metformin + pembrolizumab	514 (после рандомизации) / 514 (post-randomization)	t3+	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	42 мес. / 42 months	87 %	82 %	2023	[16]
Эпакдостат + пембролизумаб / Epacadostat + pembrolizumab	354 (после рандомизации) / 354 (after randomization)	t3+	Пациенты со статусом эффективности терапии ECOG 0* / Patients with ECOG therapy efficacy status 0*	12,4 мес. / 12.4 months	95 % (за 4–7 мес.) / 95% (in 4-7 months)	86 %	2019	[17]
Вакцина TLP/LDC (вакцина опухолевого лизата с частицами дендритных клеток) / TLP/LDC vaccine (tumor lysate vaccine with dendritic cell particles)	103 (после рандомизации) / 103 (after randomization)	t3+	н/д / n/d	27 мес. / 27 months	55,60 %	94 %	2022	[18]
Атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб / Atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib	514 (всего) / 514 (total)	BRAF+	н/д / n/d	12,6 мес. / 12.6 months	н/д / n/d	75 %	2023	[19]
Ингибиторы контрольных точек + TLP/LDC / Checkpoint inhibitors + TLP/LDC	163 всего, t3 (80), t4 (23) – контроль / 163 total, t3 (80), t4 (23) – control	t3+	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	24 мес. / 24 months	89 %	н/д / n/d	2021	[20]
Ниволумаб в сравнении с дакарбазинном / Nivolumab versus dacarbazine	210 (контроль) / 210 (control)	t3+, BRAF+	Отсутствие лечения ранее / Lack of prior treatment	38,4 мес. / 38.4 months	н/д / n/d	37,5 % (3 года) / 37.5% (3 years)	2019	[21]
TLP/LDC	103 (контроль) / 103 (control)	t3+	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	24 мес. / 24 months	62,9	н/д / n/d	2021	[22]
Вемурафениб / Vemurafenib	492 всего / 40 (control)	t2+, BRAF+	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	23,1 мес. / 23.1 months	95%	н/д / n/d	2019	[23]
Вемурафениб / Vemurafenib	250 (контроль) / 250 (control)	BRAF+	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	52 нед. / 52 months	н/д / n/d	н/д / n/d	2020	[24]

Несомненно, требуются более тщательные исследования вопроса, в том числе с применением метода моделирования. Для борьбы с резистентностью также предлагается воздействовать на механизм «ускользания» в обход BRAF-мутации, например, на TNF-сигналинг в опухолевых клетках. Данная стратегия может дополнить терапию, воздействующую на уровне Т-клеток (ипилимумаб, ниволумаб и т.д.), что позволит разработать новые пути иммунотерапии и чаще добиваться стойкого клинического ответа [32].

S. Gandini и соавт. была предложена «двусторонняя модель» меланомы для изучения вопроса резистентности [33]. Она сводится к тому, что раковые клетки вырабатывают резистентность либо скрывая «раковый» главный комплекс гистосовместимости, или МНС (от англ. major histocompatibility complex), или вызывают «системное иммунное подавление», блокируя атаку Т-лимфоцитов. Исследование выявило, что с большой вероятностью имеется молекулы, вызывающие резистентность именно по второму механизму – «блокированию атаки». Дальнейшее изучение вопроса как в межвидовых экспериментах на животных, так и в клинике, может открыть новую эру иммунотерапии меланомы [33].

Токсичность иммунотерапии

Прием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, несмотря на высокую эффективность, особенно в комбинациях с другими иммуноотропными препаратами, связан с нежелательными побочными эффектами воспалительного и аутоиммунного характера [11]. К кожным проявлениям, в частности, относятся сыпь, зуд, витилиго и другие. Такие побочные эффекты поддаются коррекции путем назначения кортикостероидов или же отменой иммунотерапии на время.

Более важной проблемой являются эндокринопатии, которые очень часто требуют заместительной терапии, даже после прекращения приема ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Механизм развития эндокринопатий заключается в том, что ингибиторы иммунных контрольных точек, будучи крупными белковыми молекулами, через влияние на CTLA-4 и PD1/ PD-L1 пути вызывают нежелательные реакции в 20–30 % случаев. Так чаще всего встречается гипопаратиреоз, на 2-м месте тиреоидит, на 3-м – надпочечниковая недостаточность [11].

Тщательный контроль нежелательных явлений, а также правильно подобранная химиотерапия могут решить этот вопрос.

Для наиболее эффективной терапии, позволяющей попасть в «терапевтический коридор», необходимо использовать моделирование процессов течения меланомы.

Развивающиеся направления в иммунотерапии меланомы

В настоящее время иммунотерапия меланомы невозможна без ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, однако прием этих препаратов предлагается комбинировать с приемом ингибиторов сигнальных путей MARK и применением онколитических вирусов (например, JX-594). Это может решить проблему приобретенной фармакорезистентности опухолевых клеток, а также помочь бороться с так называемыми «дормантными клетками». Изучение тропности метастатических клеток к органам-мишеням, а также открытие новых маркеров того или иного пути метастазирования поможет в комплексной борьбе с меланомой.

Ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы-1 (IDO), модифицирующие обмен триптофана в опухолевых клетках, в настоящее время проходят клинические испытания и могут стать хорошим дополнением иммунотерапии [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотерапия меланомы в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения, особенно в тех случаях, когда дополняет хирургическую резекцию опухоли. В связи с этим, как в европейских, так и в российских клинических рекомендациях назначение ингибиторов контрольных точек ассоциируется с лучшей общей выживаемостью. Применение нескольких ингибиторов контрольных точек иммунного ответа обсуждается, однако в настоящее время не имеет систематизированных отдаленных результатов.

Резистентность к иммунотерапии, в том числе при BRAF-мутациях, является нерешенной проблемой. Фундаментальные исследования с применением метода моделирования опухолевого роста и «ускользания» от действия иммунной системы расширят возможности поиска новых точек приложения в фармакотерапии.

Список источников

1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1535–1546. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910836>
2. Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, Angeletti D, Fiore M, Marchetti P, Lambiase A, de Vincentiis M, Greco A. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res*. 2020 Jun 28;2020:9235638. <https://doi.org/10.1155/2020/9235638>

3. Lejeune FJ. Epidemiology and etiology of malignant melanoma. *Biomed Pharmacother.* 1986;40(3):91–99.
4. Vosmík F. Maligní melanom kůže. Epidemiologie, rizikové faktory, klinická diagnostika [Malignant melanoma of the skin. Epidemiology, risk factors, clinical diagnosis]. *Cas Lek Cesk.* 1996 Jul 26;135(13):405–8. Czech.
5. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17;353(20):2135–2147. <https://doi.org/10.1056/nejmoa050092>
6. Kugel CH 3rd, Douglass SM, Webster MR, Kaur A, Liu Q, Yin X, et al. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res.* 2018 Nov 1;24(21):5347–5356. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1116>
7. Patton EE, Mueller KL, Adams DJ, Anandasabapathy N, Aplin AE, Bertolotto C, et al. Melanoma models for the next generation of therapies. *Cancer Cell.* 2021 May 10;39(5):610–631. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.01.011>
8. Bomar L, Senithilnathan A, Ahn C. Systemic Therapies for Advanced Melanoma. *Dermatol Clin.* 2019 Oct;37(4):409–423. <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.001>
9. O'Neill CH, Scoggins CR. Melanoma. *J Surg Oncol.* 2019 Oct;120(5):873–881. <https://doi.org/10.1002/jso.25604>
10. Onitilo AA, Wittig JA. Principles of Immunotherapy in Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020 Feb;100(1):161–173. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.009>
11. Long GV, Luke JJ, Khatkhat MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al.; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Nov;23(11):1378–1388. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00559-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00559-9)
12. Kennedy OJ, Kicinski M, Valpione S, Gandini S, Suciu S, Blank CU, et al. Prognostic and predictive value of β -blockers in the EORTC 1325/KEYNOTE-054 phase III trial of pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer.* 2022 Apr;165:97–112. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.017>
13. Ascierto PA, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2023 Jan;24(1):33–44. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00687-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00687-8)
14. Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, Schachter J, et al.; KEYNOTE-022 international team. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immunother Cancer.* 2020 Dec;8(2):e001806. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001806> Erratum in: *J Immunother Cancer.* 2021 Nov;9(11).
15. Kennedy OJ, Kicinski M, Valpione S, Gandini S, Suciu S, Blank CU, et al. Prognostic and predictive value of metformin in the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 1325/KEYNOTE-054 phase III trial of pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer.* 2023 Aug;189:112900. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.016>
16. Long GV, Dummer R, Hamid O, Gajewski TF, Caglevic C, Dalle S, et al. Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2019 Aug;20(8):1083–1097. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30274-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30274-8)
17. Adams AM, Carpenter EL, Clifton GT, Vreeland TJ, Chick RC, O'Shea AE, et al. Divergent clinical outcomes in a phase 2B trial of the TLPLDC vaccine in preventing melanoma recurrence and the impact of dendritic cell collection methodology: a randomized clinical trial. *Cancer Immunol Immunother.* 2023 Mar;72(3):697–705. <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03272-8>
18. Dummer R, Welte M, Ramelyte E. The role of triple therapy and therapy sequence in treatment of BRAF-mutant metastatic melanoma. Response to overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study. *J Transl Med.* 2023 Aug 5;21(1):529. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04391-1>
19. Chick RC, Faries MB, Hale DF, Kemp Bohan PM, Hickerson AT, Vreeland TJ, et al. Multi-institutional, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb trial of the tumor lysate, particle-loaded, dendritic cell (TLPLDC) vaccine to prevent recurrence in high-risk melanoma patients: A subgroup analysis. *Cancer Med.* 2021 Jul;10(13):4302–4311. <https://doi.org/10.1002/cam4.3969>
20. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):187–194. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4514> Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):271.
21. Vreeland TJ, Clifton GT, Hale DF, Chick RC, Hickerson AT, Cindass JL, et al. A Phase IIb Randomized Controlled Trial of the TLPLDC Vaccine as Adjuvant Therapy After Surgical Resection of Stage III/IV Melanoma: A Primary Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021 Oct;28(11):6126–6137. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09709-1>

22. Schadendorf D, Di Giacomo AM, Demidov L, Merelli B, Bondarenko I, Ascierto PA, et al.; BRIM8 Investigators. Health-related quality of life in patients with fully resected BRAFV600 mutation-positive melanoma receiving adjuvant vemurafenib. *Eur J Cancer*. 2019 Dec;123:155–161. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.09.019>
23. Ascierto PA, Lewis KD, Di Giacomo AM, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, et al. Prognostic impact of baseline tumour immune infiltrate on disease-free survival in patients with completely resected, BRAFv600 mutation-positive melanoma receiving adjuvant vemurafenib. *Ann Oncol*. 2020 Jan;31(1):153–159. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.002>
24. Kong X, Kuilman T, Shahrabi A, Boshuizen J, Kemper K, Song JY, et al. Cancer drug addiction is relayed by an ERK2-dependent phenotype switch. *Nature*. 2017 Oct 12;550(7675):270–274. <https://doi.org/10.1038/nature24037>
25. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711–723. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003466> Epub 2010 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1290.
26. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2006–2017. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414428> Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185.
27. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al.; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824–1835. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709030>
28. Jerby-Arnon L, Shah P, Cuoco MS, Rodman C, Su MJ, Melms JC, et al. A Cancer Cell Program Promotes T Cell Exclusion and Resistance to Checkpoint Blockade. *Cell*. 2018 Nov 1;175(4):984–997.e24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.006>
29. Huang AC, Zappasodi R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance. *Nat Immunol*. 2022 May;23(5):660–670. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01141-1>
30. Strub T, Ghiraldini FG, Carcamo S, Li M, Wroblewska A, Singh R, et al. SIRT6 haploinsufficiency induces BRAFV600E melanoma cell resistance to MAPK inhibitors via IGF signalling. *Nat Commun*. 2018 Aug 24;9(1):3440. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05966-z>
31. Vredevoogd DW, Kuilman T, Ligtenberg MA, Boshuizen J, Stecker KE, de Bruijn B, et al. Augmenting Immunotherapy Impact by Lowering Tumor TNF Cytotoxicity Threshold. *Cell*. 2019 Jul 25;178(3):585–599.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.014> Erratum in: *Cell*. 2020 Jan 23;180(2):404–405.
32. Kumar A, Chamoto K, Chowdhury PS, Honjo T. Tumors attenuating the mitochondrial activity in T cells escape from PD-1 blockade therapy. *Elife*. 2020 Mar 3;9:e52330. <https://doi.org/10.7554/elife.52330>
33. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):45–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.10.016>
34. Luther C, Swami U, Zhang J, Milhem M, Zakharia Y. Advanced stage melanoma therapies: Detailing the present and exploring the future. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jan;133:99–111. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.11.002>

Информация об авторе:

Масаева Полина Сергеевна ✉ – студент 5-го курса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Information about author:

Polina S. Masaeva ✉ – 5th year student, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation



Первично-множественный рак в практике онкоуролога

М. Д. Тер-Ованесов^{1,2}, Д. М. Ягодаев^{1,3}✉, А. А. Грицкевич^{3,4},
Е. В. Аниканова^{1,2}, К. И. Медведев²

¹ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

✉ y.d.m.21@mail.ru

Аннотация

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗНО) определяются как две или более злокачественные опухоли различного патогенного происхождения, выявленные одновременно или последовательно у одного пациента. Несмотря на успехи современной медицины, заболеваемость ПМЗНО растет. По данным мировой статистики, в течение 20 лет частота встречаемости ПМЗНО в онкологической популяции возросла от 2,4 до 8,0 %. Число пациентов с ПМЗНО увеличивается и в Российской Федерации. В 2021 г. в нашей стране впервые выявлены 58 217 ПМЗНО, что составляет 10,0 % всех впервые выявленных злокачественных новообразований. Среди пациентов с ПМЗНО обычно наблюдается две опухоли (у 84–100 % больных), три опухоли встречаются у 9,9–16,0 % пациентов, четыре – у 1,62 %, а пять или более встречается лишь у 0,095 %.

В настоящее время патогенез этого состояния еще не вполне изучен. Существуют гипотезы о том, что в возникновении ПМЗНО задействованы эндогенные, экзогенные, наследственные и терапевтические факторы. Эндогенные факторы включают иммунный статус, эндокринные факторы, наследственную предрасположенность. Экзогенные факторы представлены образом жизни и факторами окружающей среды, такими как курение и алкоголь, низкая физическая активность, а также длительное воздействие ультрафиолетового излучения и промышленного загрязнения. Ятрогенные факторы, в том числе лучевая терапия и химиотерапия, также могут увеличить риск развития ПМЗНО.

В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента 1942 г. рождения, у которого в течение 11 лет наблюдения был верифицирован и подвергнут лечению первично-множественный синхронно-метахронный рак 5 локализаций и 4 гистологических типов. Представленный клинический случай интересен весьма редким количеством новообразований и относительно высокой продолжительностью наблюдения. Авторами подробно описан каждый этап, выбор методов диагностики и определение тактики лечения с оценкой правильности принятия клинических решений.

Ключевые слова:

первично-множественные злокачественные новообразования, синхронный рак, метахронный рак, уротелиальный рак, рак предстательной железы, рак почки, рак желудка, клинический случай

Для цитирования: Тер-Ованесов М. Д., Ягодаев Д. М., Грицкевич А. А., Аниканова Е. В., Медведев К. И. Первично-множественный рак в практике онкоуролога. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(2): 89–100. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-8> EDN: XGNYFU

Для корреспонденции: Ягодаев Даниэль Меерович – д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; заведующий отделением онкоурологии ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

E-mail: y.d.m.21@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>, SPIN: 9955-0060, AuthorID: 777222, Scopus Author ID: 57164894400

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие участника исследования получено.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 26.05.2023; одобрена после рецензирования 10.04.2024; принята к публикации 20.05.2024.

© Тер-Ованесов М. Д., Ягодаев Д. М., Грицкевич А. А., Аниканова Е. В., Медведев К. И., 2024

Primary multiple cancer in practice of urological oncologist

M. D. Ter-Ovanesov^{1,2}, D. M. Yagudaev^{1,3✉}, A. A. Gritskevich^{3,4}, E. V. Anikanova^{1,2}, K. I. Medvedev²

¹ Central Clinical Hospital «RZHD-Medicine», Moscow, Russian Federation

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

⁴ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

✉ y.d.m.21@mail.ru

Abstract

Primary multiple malignancies (PMMs) are defined as two or more malignant tumors of various pathogenic origin detected simultaneously or sequentially in one patient. Despite the successes of modern medicine, the incidence of PMMs is steadily increasing. According to worldwide statistics, the incidence of PMMs in the oncological population has increased from 2.4 to 8.0 % over the course of the 20 year span. The number of patients with PMMs is also increasing in the Russian Federation. Total of 58,217 PMMs were detected for the first time in our country in 2021, which constitutes 10.0 % of all newly diagnosed malignant neoplasms. Two tumors are usually observed among patients with PMMs (in 84–100 % of patients), three tumors occur in 9.9–16.0 % of these patients, four in 1.62 %, and five or more occur in only 0.095 %.

Currently, the pathogenesis of this condition has not yet been fully studied. There are hypotheses that endogenous, exogenous, hereditary, and therapeutic factors are involved in the occurrence of PMMs. Endogenous factors include immunologic status, endocrine factors, and hereditary predisposition. Exogenous factors are represented by life-style and environmental factors such as smoking and alcohol, low physical activity, as well as prolonged exposure to ultraviolet radiation and industrial pollution. Iatrogenic factors, including radiation therapy and chemotherapy, can also increase the risk of developing PMMs.

This article represents a clinical case of a patient born in 1942, in whom, during 11 years of follow-up care, primary multiple synchronous metachronous cancers of 5 localizations and 4 histological types were verified and treated. The presented clinical case is interesting for a very rare number of neoplasms and a relatively high duration of follow-up period. The authors describe in detail each stage, the choice of diagnostic methods and the definition of treatment tactics with an assessment of the accuracy of clinical decision-making.

Keywords:

multiple primary malignancies, primary multiple synchronous cancer, primary multiple metachronous cancer, urothelial cancer, prostate cancer, renal cell carcinoma, gastric cancer, clinical case

For citation: Ter-Ovanesov M. D., Yagudaev D. M., Gritskevich A. A., Anikanova E. V., Medvedev K. I. Primary multiple cancer in practice of urological oncologist. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(2): 89–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-8> EDN: XGNFYU

For correspondence: Daniel M. Yagudaev – Dr. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, ANO Medical Institute, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation; chief of the Urologic Oncology Department, Central Clinical Hospital «RZHD-Medicine», Moscow, Russian Federation

Address: 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation

E-mail: y.d.m.21@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>, SPIN: 9955-0060, AuthorID: 777222, Scopus Author ID: 57164894400

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The informed consents were obtained from every patient.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 26.05.2023; approved after reviewing 10.04.2024; accepted for publication 20.05.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы число пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗНО) увеличивается. В 2021 г. в Российской Федерации диагноз ПМЗНО установлен у 58 217 пациентов, что составило 10,0 % от всех пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями. В то время как на конец 2021 г. среди пациентов, состоящих на диспансерном учете, количество больных с ПМЗНО составило 236 857. При этом синхронные опухоли встречаются у 26,1 % [1].

ПМЗНО впервые были описаны Billroth T. и соавт. в 1889 г. [2]. В 1932 г. Warren S. и Gates O. предложили три критерия для определения понятия первично-множественных опухолей: 1) опухоли должны иметь разное гистологическое строение; 2) каждая опухоль должна происходить из разных органов и 3) должна быть исключена вероятность того, что одна опухоль является метастатическим поражением от другой опухоли [3]. В 1977 г. Moertel C. предложил разделять ПМЗНО на синхронные и метакхронные. Согласно определению, синхронные – это те опухоли, которые возникают в течение 6 мес. после постановки диагноза предыдущего злокачественного новообразования, а метакхронные – это те, которые возникают с интервалом более 6 мес. [4].

Таким образом, на данный момент ПМЗНО определяют как две или более неассоциированных первичных злокачественных опухолей, которые возникают в организме синхронно или метакхронно. Каждая опухоль происходит из разных тканей и органов, представляет собой отдельный патологический тип и исключает поражения, которые являются вторичными или метастатическими по отношению к другим опухолям. Среди пациентов с ПМЗНО две опухоли встречаются у 84–100 % больных, злокачественные новообразования (ЗНО) трех различных локализаций – у 9,9–16,0 % больных, четырех – у 1,62 % больных, а пять и более опухолей встречается у 0,095 % больных [5]. Среди ПМЗНО аденокарциномы составляют 49,3 %, плоскоклеточный рак – 26,1 %, злокачественное поражение гемопоэтической и лимфоидной ткани – 8,1 %, переходно-клеточный рак – 6,2 % [6].

По сравнению с одной первичной опухолью, ПМЗНО имеют более высокую тенденцию к тяжелому течению и худший прогноз общей выживаемости. Прогноз зависит от стадии каждой опухоли. Простая стратификация риска показывает, что в группе пациентов с более высокой стадией заболевания прогноз хуже [7]. Некоторые авторы считают, что пациенты с метакхронным раком имеют более благоприятный прогноз по сравнению с больными с синхронными новообразованиями [8].

В этой работе мы приводим редкое клиническое наблюдение пациента с ПМЗНО, у которого были диагностированы ЗНО в 5 органах и 4 гистологических типов: уротелиальный рак мочевого пузыря, аденокарцинома предстательной железы, хромобластный рак левой почки, уротелиальный рак левого мочеточника и аденокарцинома тела желудка в сочетании с перстневидноклеточным раком.

Клиническое наблюдение

Пациент И., 1942 г. рождения, впервые обратился к урологу по месту жительства в апреле 2012 г. с жалобами на учащенное мочеиспускание (до 5–7 раз в дневные часы, до 3 раз в ночные часы) и однократный эпизод примеси крови к моче. В лабораторных анализах было выявлено повышение значения показателя общего простатического специфического антигена (ПСА) крови до 7,38 нг/мл. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого пузыря было выявлено объемное образование на левой стенке мочевого пузыря размерами 15 × 15 мм. По данным трансректального УЗИ (ТРУЗИ) определялась предстательная железа размерами 5,0–3,7–4,2 см, объемом 41 см³, неоднородной эхоструктуры в периферической зоне слева. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (выполнено без контрастного усиления) были отмечены признаки гиперплазии простаты, не исключалось ее опухолевое поражение, тазовой лимфаденопатии выявлено не было. Выполнена цистоскопия: на левой стенке мочевого пузыря определялась папиллярная опухоль размерами 15 × 15 мм (рис. 1). Выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы (6 точек). По результатам гистологического исследования выявлена мелкоацинарная аденокарцинома предстательной железы 8 (4 + 4) баллов по Глиссону. По результатам клинко-инструментального обследования признаков отдаленного метастазирования не выявлено. При исследовании верхних мочевыводящих путей – без признаков злокачественных новообразований.

В условиях урологического отделения по месту жительства пациенту в апреле 2012 г. была выполнена трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью (ТУР) и 1 курс внутривезикулярной химиотерапии (ВПХТ) препаратом Митомицин С. Гистологическое заключение: неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома pTa low grade. Мышечный слой без признаков опухолевого роста.

В мае 2012 г. выполнена простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией. Гистологическое заключение: мелкоацинарная аденокарцинома предстательной железы 8 (4 + 4) баллов по Глиссону, опухоль занимала обе доли предстательной железы, без признаков ин-

вазии в капсулу предстательной железы, в 6 исследованных лимфатических узлах признаков опухолевого роста не обнаружено.

После проведенного лечения пациенту был установлен следующий клинический диагноз: Первично-множественный синхронный рак: 1) Рак мочевого пузыря 0 ст (pTaN0M0G1). Операция: ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, 1 курс ВПХТ от 20.04.2012 г.; 2) Рак предстательной железы II ст. (pT2N0M0, 8 (4 + 4) баллов по Глисон). Операция: простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией от 28.05.2012 г.

За пациентом осуществлялось динамическое наблюдение онкологом по месту жительства. Пациент впервые обратился в отделение онкоурологии ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» в ноябре 2014 г. в связи с подозрением на рецидив рака мочевого пузыря. По данным цистоскопии: на левой стенке мочевого пузыря выше послеоперационного рубца определялась папиллярная опухоль на широком основании, размерами 10 × 0 мм (рис. 2). 01.12.2014 г. выполнена ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью с 1 курсом ВПХТ препаратом Митомицин С. Гистологическое исследование: неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома pTa low-grade, мышечный слой без признаков опухолевого роста. Амбулаторно пациенту проведено 6 курсов ВПХТ препаратом Митомицин С. При исследовании верхних мочевыводящих путей – без данных за наличие злокачественных новообразований.

За пациентом было продолжено динамическое наблюдение, и при очередном контрольном обследовании в феврале 2018 г. по результатам цистоскопии в области правой полуокружности шейки мочевого пузыря определяется папиллярная опухоль на тон-

ком основании, размерами 10 × 10 мм. 06.03.2018 г. выполнена ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, курс ВПХТ препаратом Доксорубицин. Гистологическое исследование: неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома pTa low grade, мышечный слой без признаков опухолевого роста. При контрольном исследовании верхних мочевыводящих путей злокачественные новообразования не выявлены.

В дальнейшем пациент наблюдался без признаков прогрессирования, однако в августе 2020 г. стал отмечать жалобы на постоянную неинтенсивную боль в левой поясничной области, снижение массы тела до 5 кг за последние 3–4 мес., снижение толерантности к физическим нагрузкам.

В стационаре был проведен комплекс обследований. 1) Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости: почки типичного положения, контуры почек ровные, четкие, толщина паренхимы левой почки равномерно уменьшена, накопление и выведение контрастного препарата замедленно. Расширение чашечно-лоханочной системы почек слева. Мягкотканых включений в собирательной системе почек не выявлено. Единичные простые кисты в правой почке размером до 13 мм. Забрюшинной лимфаденопатии не выявлено. 2) МРТ органов малого таза. Мочевой пузырь: заполнен, содержимое его однородное и соответствует жидкости. Контур левой боковой стенки неровный. Диаметр правого мочеточника в области устья до 9 мм, в нижней трети до 6,5 мм. Диаметр левого мочеточника в области устья до 6,4 мм, в нижней трети мочеточник неравномерно сужен до 4,5 мм на протяжении 4,4 см, в верхней трети до 10 мм. Учитывая выявленные изменения по данным МСКТ, было при-

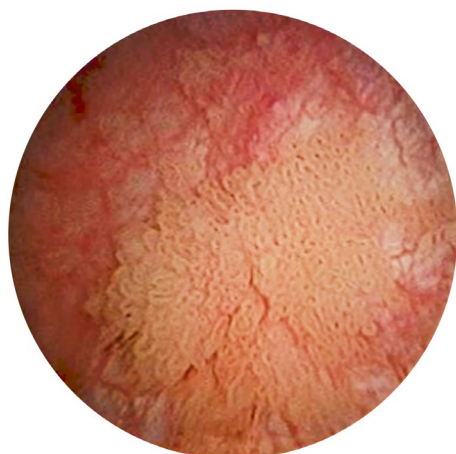


Рис. 1. Папиллярная опухоль на левой стенке мочевого пузыря

Fig. 1. Papillary tumor on the left wall of the bladder

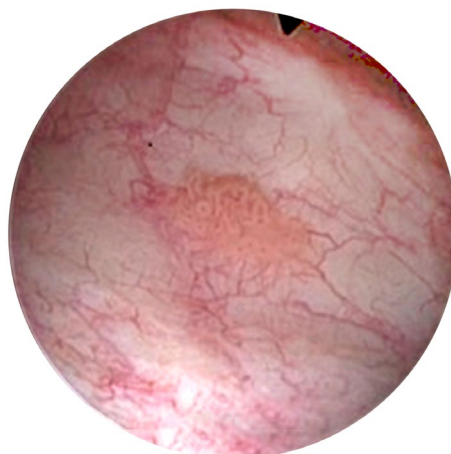


Рис. 2. Рецидивная опухоль на левой стенке мочевого пузыря

Fig. 2. Recurrent tumor on the left wall of the bladder

нято решение о выполнении пациенту цистоуретероскопии: в проекции границы нижней трети и средней трети левого мочеточника визуализировалось папиллярное новообразование на широком основании, протяженностью до 2 см, легко кровоточащая при контакте. Выполнена биопсия (3 фрагмента). Патологических образований в мочевом пузыре не определяется. Гистологическое заключение: папиллярная уротелиальная карцинома high-grade, с микрофокусом прорастания за пределы базальной мембраны.

В плане подготовки к оперативному лечению выполнена эзофагогастродуоденоскопия, по данным которой на границе средней и нижней трети желудка по большой кривизне ближе к передней стенке был обнаружен язвенный дефект до 6 мм с приподнятыми краями, глубиной до 2 мм, прикрытый фибрином. Выполнена биопсия (5 фрагментов). Гистологическое заключение: перстневидноклеточный рак желудка с изъязвлением и прорастанием в мышечную пластинку слизистой оболочки.

Тактика лечения больного обсуждена на онкологическом консилиуме, по решению которого больному рекомендовано поэтапное выполнение хирургического лечения.

На первом этапе 15.09.2020 г. выполнена лапароскопическая нефруретерэктомия слева с резекцией устья левого мочеточника, лимфаденэктомия (рис. 3).

Гистологическое исследование: уротелиальная папиллярная карцинома мочеточника pT1N0, high grade с инвазией в субэпителиальную основу, слабо выраженной перитуморозной лимфоидной инфильтрацией, PD-L1 (SP142) – негативная реакция (рис. 4).

Во время морфологического исследования макропрепарата в кортикальном слое левой почки был обнаружен хромофобный рак pT1a grade 3 до 0,4 см в диаметре (рис. 5). Выполнено иммуногистохимическое

исследование (ИГХ): инкапсулированный хромофобный рак pT1a grade 3, без признаков прорастания в собственную капсулу и признаков сосудистой инвазии.

На следующем этапе лечения, 08.10.2020 г., была выполнена субтотальная дистальная резекция желудка. Гистологическое исследование: умеренно дифференцированная аденокарцинома тела желудка в сочетании с перстневидноклеточным раком с изъязвлением. pT1aN0L0V0Pn0R0 (рис. 6). Микроскопическое исследование: аденокарцинома желудка $\times 400$. ИГХ исследование подтвердило гистологический диагноз. Her2neu-статус опухоли негативный. Реакция с антителами к Ki-67 позитивная в 50 % опухолевых клеток.

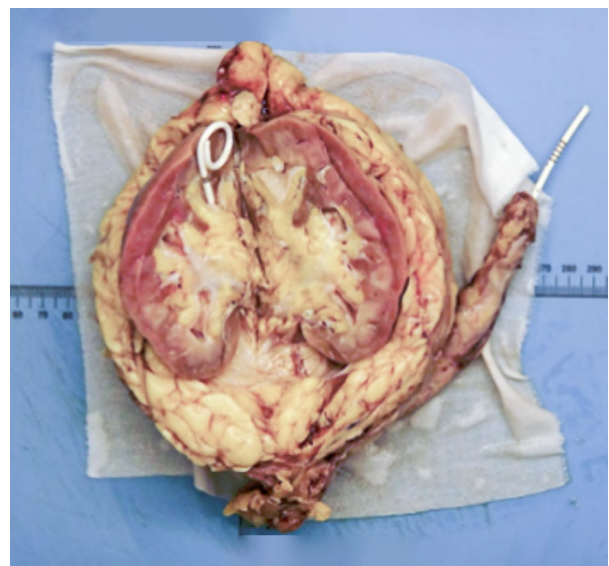


Рис. 3. Макропрепарат удаленной левой почки и мочеточника с резецированным устьем

Fig. 3. Macro specimen of the removed left kidney and ureter with a resected outflow tract

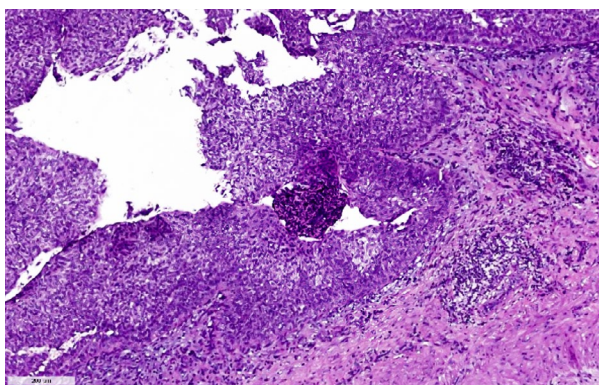


Рис. 4. Микроскопическое исследование: уротелиальная карцинома мочеточника, $\times 400$

Fig. 4. Microscopic examination: urothelial ureteral carcinoma, $\times 400$

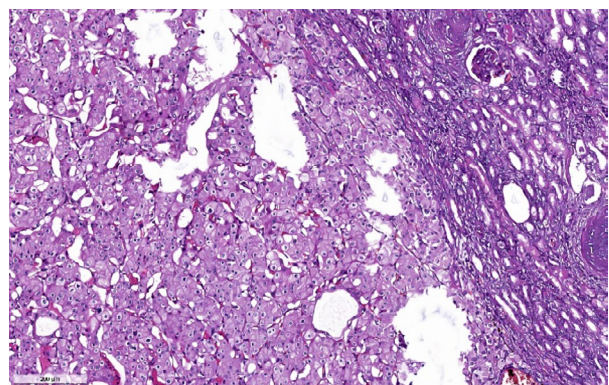


Рис. 5. Микроскопическое исследование: хромофобная опухоль левой почки

Fig. 5. Microscopic examination: chromophobe renal cell carcinoma

После проведенного лечения пациент продолжал динамическое наблюдение у онколога по месту жительства. В срок наблюдения с февраля 2021 по февраль 2022 г. у пациента было зарегистрировано 5 рецидивов рака мочевого пузыря, по поводу которых выполнялись ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью. В каждом случае гистологическая картина соответствовала уротелиальной карциноме мочевого пузыря pTa, low grade, без прорастания в мышечный слой. Рекомендованные курсы внутривезикулярной иммунотерапии не проводились.

В июле 2022 г. по результатам ультразвукового и рентгенологического обследований, выполненных в связи с жалобами на боли в поясничной области справа, выявлено нарушение уродинамики справа. Выполнена чрескожная пункционная нефростомия справа. По данным контрольной цистоскопии выявлен продолженный рост опухоли мочевого пузыря. Учитывая частоту рецидивов и транзиторную гематурию, по решению онкологического консилиума больному 15.07.2022 г. выполнена сальважная цистэктомия. Из протокола операции: по задней поверхности мочевого пузыря определялась ткань хрящевидной плотности, интимно прилежащая к параректальной клетчатке, расцененная как семенные пузырьки. Гистологическое исследование: неинвазивная уротелиальная папиллярная карцинома мочевого пузыря pTa low-grade, без врастания в мышечный слой, без признаков лимфоваскулярной и периневральной инвазии. Край резекции правого мочеточника и уретры без признаков опухолевого роста. В лимфатических узлах без признаков опухолевого роста. В ткани семенных пузырьков в мышечном слое мочевого пузыря и паравезикальной жировой клетчатке был диагностирован рост аци-

нарной аденокарциномы предстательной железы 9 (4 + 5) баллов по Глиссону, с периневральной инвазией (рис. 6, 7).

Таким образом, после проведенного лечения пациенту установлен клинический диагноз: Первично-множественный синхронно-метахронный рак: 1) Рак мочевого пузыря 0 ст. (pTaN0M0G1). Операция: ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, 1 курс ВПХТ от 20.04.2012 г. Рецидив рака мочевого пузыря от декабря 2014 г. Операция: ТУР стенки мочевого пузыря от 01.12.2014 г. 6 курсов ВПХТ. Рецидив от марта 2018 г. Операция: ТУР стенки мочевого пузыря, 1 курс ВПХТ от 06.03.2018 г. Рецидив от февраля 2021 г. Операция: ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, 1 курс ВПХТ от 05.02.2021 г. Дальнейшее прогрессирование от октября 2021 г. Операция: ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, 1 курс ВПХТ. Дальнейшее прогрессирование от марта 2022 г. Операция: ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, 1 курс ВПХТ. Дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса: продолженный рост опухоли мочевого пузыря от июля 2022 г. Операция: сальважная цистэктомия от 15.07.2022 г. 2) Рак предстательной железы II стадия (pT2N0M0, 8 (4 + 4) баллов Глиссону). Операция: простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией от 28.05.2012 г. 3) Рак левого мочеточника 1 ст. (pT1N0M0G3) 4) Рак левой почки 1 ст. (pT1aN0M0). Операция: Нефруретерэктомия с резекцией устья левого мочеточника, лимфаденэктомия от 15.09.2020 г. 5) Рак тела желудка 1 ст. (pT1aN0M0). Операция: Субтотальная дистальная резекция желудка 08.10.2020 г.

На момент написания данной статьи пациент жив, за ним продолжается динамическое наблюдение – без признаков прогрессирования опухолевого процесса. Период наблюдения составляет 17 мес.

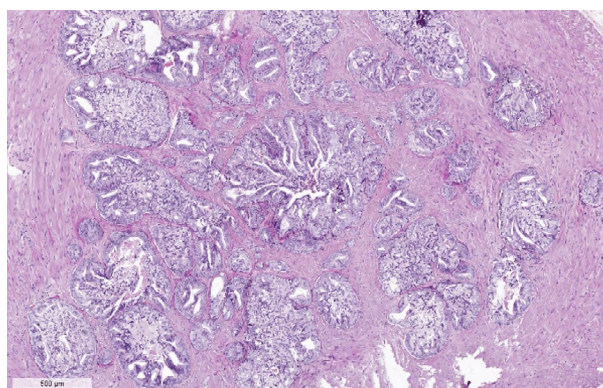


Рис. 6. Микроскопическое исследование: ткань семенных пузырьков с ростом ацинарной аденокарциномы

Fig. 6. Microscopic examination: seminal vesicle tissue with growth of acinar adenocarcinoma

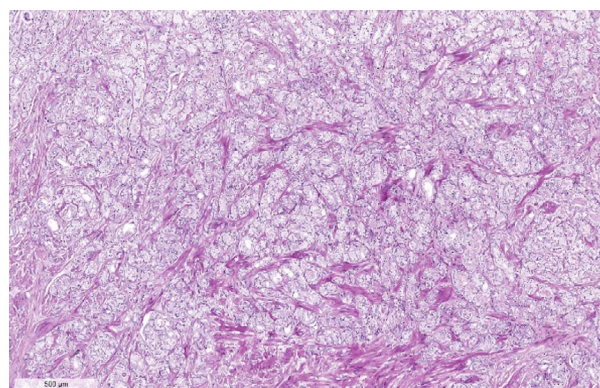


Рис. 7. Микроскопическое исследование: рост ацинарной аденокарциномы в мышечном слое стенки мочевого пузыря

Fig. 7. Microscopic examination: growth of acinar adenocarcinoma into the muscular layer of the bladder wall

ОБСУЖДЕНИЕ

ПМЗНО возникают в любом возрасте, однако в ряде исследований приводятся данные, согласно которым большинство пациентов с ПМЗНО были старше 50 лет. Более 75 % пациентов с ПМЗНО были старше пациентов с единственным впервые выявленным опухолевым поражением [6]. В приведенном нами исследовании на момент установки ПМЗНО наш пациент относился к старшей возрастной группе.

Механизм ПМЗНО до конца не изучен. В ряде исследований сообщалось, что важную роль в возникновении и патогенезе ПМЗНО играют такие гены, как BRCA1/BRCA2, ATM, PABL2, POLD1, VLN. В частности, мутации зародышевой линии BRCA1/BRCA2 были связаны с повышенным риском рака молочной железы, яичников, желудка, прямой кишки, матки и поджелудочной железы. Мутации гена ATM также были обнаружены при многих типах рака, в основном при раке легких, желудка и предстательной железы. PABL2 была связана с повышенным риском развития рака яичников и желудка. Мутация POLD1 также была связана с предрасположенностью к колоректальному раку и раку эндометрия. Отмечается, что мутации зародышевой линии, которые инактивируют ген-супрессор опухоли VHL, вызывают различные опухоли, включая светлоклеточный рак почек, гемангиобластомы и феохромоцитомы [7].

В дополнение к списку генов ранее были отмечены значительные ассоциации между фенотипом микросателлитной нестабильности (MSI) и множественными первичными злокачественными новообразованиями. Генетическая нестабильность может играть важную роль в развитии вторичных ПМЗНО. Таким образом, тестирование на MSI при первичном раке может помочь выявить тех пациентов, которые подвержены высокому риску развития синхронных и метакронных ПМЗНО [8].

Множественный первичный рак мочеполовой системы в виде синхронно-метакронных опухолей является очень редким случаем. Ткани предстательной железы и мочевого пузыря имеют одинаковое эмбриологическое происхождение, но несмотря на многочисленные исследования, канцерогенный путь сосуществования обеих опухолей не был установлен [9].

Возвращаясь к представленному клиническому наблюдению, считаем целесообразным более подробно обсудить выбранные методы диагностики и лечения.

Самым первым симптомом у пациента была гематурия, которая является очень частым симптомом при раке мочевого пузыря (РМП). Цистоскопия рекомендована всем пациентам с симптомами, подозри-

тельными на РМП. Ее нельзя заменить цитологическим исследованием мочи или какими-либо другими неинвазивными методами [10].

В случае обнаружения опухоли, ТУР мочевого пузыря является основной операцией при опухолях стадии Ta, T1, и ее цель заключается в том, чтобы поставить правильный диагноз и полностью удалить все видимые образования. ТУР мочевого пузыря позволяет полностью удалить опухоли стадии Ta, T1, при этом РМП может рецидивировать и прогрессировать в мышечно-инвазивный. По этой причине всем больным необходимо завершать операцию внутрипузырным введением химиопрепарата, а после получения планового гистологического исследования принимать решение о необходимости продолжения химиотерапии. Однократная немедленная ВПХТ действует посредством разрушения циркулирующих опухолевых клеток после ТУР мочевого пузыря и аблативного влияния на резидуальные опухолевые клетки в зоне резекции и мелкие пропущенные опухоли [10]. В крупных метаанализах и систематических обзорах, которые включали от 1476 до 3103 больных, было показано, что однократная немедленная внутрипузырная инстилляция химиопрепарата после ТУР мочевого пузыря снижает частоту рецидива, а также снижает 5-летнюю частоту рецидива на 14 % по сравнению с ТУР мочевого пузыря [11].

Таким образом, на первом этапе нашему пациенту было проведено абсолютно правильное лечение, соответствующее всем клиническим рекомендациям. Однако проведенные методы диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) вызывают вопросы. Проведение биопсии предстательной железы под ТРУЗИ-контролем является стандартным методом диагностики. В настоящее время рекомендована биопсия из 10–12 точек, а проводить биопсию предстательной железы из 6 точек не рекомендуется [12].

Также нужно отметить, что при агрессивных формах РПЖ может прорасти в семенные пузырьки, поэтому с целью соблюдения радикальности необходимо удалять их вместе с предстательной железой [12]. Однако в рандомизированном клиническом исследовании, включающем 140 пациентов, в котором оценивали возможность сохранения семенных пузырьков у больных с локализованным РПЖ с низким риском инвазии семенных пузырьков (Глиссон 6, T1/T2N0M0, ПСА < 106, < 1/2 + столбцов; Глиссон 7, T1c/T2N0M0, ПСА < 6, < 1/3 + столбцов), не выявлено различий в частоте положительного хирургического края, биохимического рецидива, показателях удержания мочи или эректильной функции [13]. В другом исследовании, включавшем 71 радикальную простатэктомию, ни у одного из пациентов не выявлено опухолевых клеток в дистальной части семенных

пузырьков (1 см), включая 12 пациентов с инвазией в семенные пузырьки [14]. И хотя стандартом должно быть полное удаление семенных пузырьков, при низком риске прорастания допустимо сохранять их дистальную часть [15]. Наш пациент относился к группе высокого риска инвазии семенных пузырьков. В последующем у пациента были обнаружены оставленные после радикальной простатэктомии семенные пузырьки с признаками роста опухоли.

Возможной причиной выполнения такого объема хирургического лечения была изначальная недооценка распространенности опухолевого процесса на этапе стадирования. В то время пациенту не была проведена мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) органов малого таза. В последующем было установлено, что мпМРТ обладает высокой чувствительностью в выявлении и определении локализации РПЖ группы ISUP ≥ 2 , особенно при размере очага более 10 мм. В Кохрейновском метаанализе, где сравнивали мпМРТ и систематическую биопсию (≥ 20 точек) в условиях первичной биопсии и при отрицательном результате предыдущей биопсии, общая чувствительность мпМРТ в выявлении РПЖ группы ISUP ≥ 2 составила 91 % (95 % ДИ 0,83–0,95), а специфичность – 0,37 (95 % ДИ 0,29–0,46). Для РПЖ группы ISUP ≥ 3 объединенная чувствительность и специфичность мпМРТ составили 0,95 (95 % ДИ 0,87–0,99) и 0,35 (95 % ДИ 0,26–0,46) соответственно [16].

Вероятность патоморфологического подтверждения в очагах, характеризующихся МРТ-признаками РПЖ, вначале была стандартизирована с помощью 5-балльной шкалы Ликерта, после чего разработана шкала Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS), которая уже несколько раз подвергалась обновлению. Таким образом, невыполнение данного исследования не позволило адекватно оценить распространенность опухолевого процесса и принять правильное решение в тактике лечения пациента. В настоящее время особое внимание уделяется обязательному выполнению мпМРТ перед выполнением биопсии предстательной железы [17].

Также по результатам гистологического заключения после простатэктомии у пациента было исследовано всего 9 лимфатических узлов, что является недостаточным. У пациентов с высоким риском поражения лимфатических узлов необходимо выполнять расширенную тазовую лимфаденэктомию (ТЛАЭ), включающую удаление лимфатических узлов, располагающихся по ходу наружной подвздошной артерии и вены, в запирающей ямке краниально и каудально до запирающего нерва и медиально и латерально от внутренней подвздошной артерии. При таком объеме ТЛАЭ позволяет правильно стадировать поражение лимфатических узлов в 94 % случаев [12].

Таким образом, в настоящее время к диагностике и лечению рака предстательной железы у данного пациента мы бы подошли следующим образом: 1) на первом этапе выполнить мпМРТ органов малого таза с использованием шкалы PI-RADSv2; 2) далее выполнение биопсии предстательной железы, которая будет включать 12 точек; 3) на следующем этапе выполнение радикальной простатэктомии с удалением семенных пузырьков, а также выполнение ТЛАЭ с исследованием минимум 15 лимфатических узлов для точного стадирования онкологического процесса.

Следующим новообразованием, обнаруженным у нашего пациента, был уротелиальный рак левого мочеточника, согласно эпидемиологическим данным, РМП в анамнезе повышает риск развития уротелиального рака верхних мочевых путей. В исследовании, включавшем 82 больных РМП, которым через 1–3 года после БЦЖ-терапии (Бацилла Кальметта – Герена или *Bacillus Calmette – Guérin*, BCG) проводилась визуализация верхних мочевых путей, частота переходно-клеточного рака составила 13 %. Все случаи были бессимптомными [18]. В другом исследовании ($n = 307$) без рутинной визуализации верхних мочевых путей показатель достиг 25 % [19]. В многоцентровом когортном исследовании ($n = 402$) с длительностью наблюдения 50 мес. переходно-клеточный рак верхних мочевых путей выявлен у 7,5 % пациентов с неинвазивным РМП, которым проводилась БЦЖ-терапия [20].

Если более детально остановиться на методах диагностики, то выполнение компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением имеет самую высокую диагностическую точность при раке верхних мочевыводящих путей. Согласно данным метаанализа 13 исследований, включавших 1233 пациента, объединенная чувствительность КТ-урографии в диагностике переходно-клеточного рака верхних мочевых путей составляет 92 % (ДИ 0,85–0,96), а объединенная специфичность – 95 % (ДИ 0,88–0,98) [21].

Однако при невозможности выполнения или низкой диагностической эффективности гибкая уретроскопия является важнейшей частью диагностики уротелиального рака верхних мочевых путей для подтверждения наличия опухоли и ее верификации. При биопсии можно определить степень злокачественности в 90 % случаев. Однако по данным метаанализа, посвященного проведению уретероскопии перед радикальной нефроуретерэктомией, риск внутрипузырного рецидива был выше в 8 из 12 исследований. Кроме того, фактором риска внутрипузырного рецидива является и проведение биопсии при уретероскопии [22].

По результатам обследования наш пациент относился к группе высокого риска рака верхних мочевых путей, поэтому ему было показано выполнение

радикальной нефроуретерэктомии с резекцией устья мочеточника, которая представляет собой стандарт лечения рака высокой степени злокачественности, вне зависимости от его локализации. Радикальная нефроуретерэктомия должна соответствовать онкологическим принципам.

Гистологической находкой было обнаружение хромофобной опухоли почки. Несмотря на то, что КТ или МРТ с контрастным усилением в большинстве случаев позволяют поставить точный диагноз почечно-клеточного рака, данная опухоль не была обнаружена ни на одном из этих исследований.

Таким образом, в нашем учреждении пациенту был выполнен полный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, полностью соответствующий клиническим рекомендациям.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией опухоли (6–8 участков) и подозрительных участков слизистой оболочки желудка для морфологического исследования является наиболее информативным методом исследования для диагностики рака желудка, позволяющим непосредственно визуализировать опухоль, определить ее размеры, локализацию и макроскопический тип, а также оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация). Чувствительность и специфичность ЭГДС при РЖ превышает 90 % [23]. Именно выполнение ЭГДС в предоперационном периоде позволило нам верифицировать еще одно новообразование у данного пациента. По решению онкологического консилиума, учитывая возраст пациента, сопутствующие заболевания и локализацию опухоли, было принято решение о проведении субтотальной дистальной резекции желудка.

После многократных рецидивов РМП с признаками активного кровотечения пациент был вновь госпи-

тализирован в наше отделение. На онкологическом консилиуме поднят вопрос о проведении сальважной цистэктомии. Существует несколько причин, по которым ряду пациентов с мышечно-неинвазивным РМП (МНИРМП) показана радикальная цистэктомия: 1) низкая точность стадирования опухолей T1 при ТУР – у 27–51 % пациентов после радикальной цистэктомии выявляется мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) [24]; 2) у некоторых пациентов МНИРМП прогрессирует до МИРМП; 3) при прогрессировании МНИРМП до МИРМП прогноз хуже, чем при «первичном» МИРМП [25].

Вместе с пациентом были взвешены все возможные преимущества сальважной цистэктомии, а также риски осложнений и влияние на качество жизни пациента.

Таким образом, проведение сальважной цистэктомии позволило избавить пациента от многократно рецидивирующей опухоли, исключить прогрессирование МНИРМП в МИРМП, а также обнаружить прогрессирование опухоли предстательной железы в удаленных семенных пузырьках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диагностика и лечение пациентов с ПМЗНО является сложной и не до конца решенной проблемой, тем не менее следует соблюдать все стандарты и клинические рекомендации, не пренебрегая персонифицированным подходом к пациенту. Правильно выбранные методы диагностики и лечения позволяют выставить диагноз и провести адекватное лечение, что способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости, а также улучшению качества жизни у пациентов с ПМЗНО.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 252 с. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf
2. Billroth T. Handbuch für Studierende und Ärzte, 14. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie. Berlin: Auflage; 1889.
3. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistic study. Am J Cancer. 1932;16:1358–1414.
4. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. Cancer. 1977;40:1786–1792. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197710\)40:4+<1786::aid-cnrcr2820400803>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197710)40:4+<1786::aid-cnrcr2820400803>3.0.co;2-2)
5. Сельчук В. Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития). Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1994.
6. Lv M, Zhang X, Shen Y, Wang F, Yang J, Wang B, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. Medicine (Baltimore). 2017 Apr;96(17):e6799. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006799>
7. Liu Z, Jin C, Zhang Y, Jiang Y, Wang J, Zheng L. Identification of BRAF, CCND1, and MYC mutations in a patient with multiple primary malignant tumors: a case report and review of the literature. World J Surg Oncol. 2023 May 24;21(1):158. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03036-3>

8. Zheng R, Li H, Ye Y, Guan L, Li H, Ye Z, et al. Clinicopathological features and prognostic analysis of 77 patients with multiple primary cancers. *J BUON*. 2020 Jul-Aug;25(4):2110–2116.
9. Muller J, Grosclaude P, Lapôtre-Ledoux B, Woronoff AS, Guizard AV, Bara S, et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. *BJU Int*. 2016 Jul;118(1):53–59. <https://doi.org/10.1111/bju.13351>
10. Гладков О. А., Зуков Р. А., Матвеев В. Б., Митин Т., Носов Д. А., Попов А. М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Практические рекомендации RUSSCO. Злокачественные опухоли. 2022;12(3S2):589–606. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606>
11. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. 2016 Feb;69(2):231–244. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050>
12. Носов Д. А., Волкова М. И., Гладков О. А., Карабина Е. В., Крылов В. В., Матвеев В. Б., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023;13(3S2-1):640–660. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660>
13. The compilation of the complete Guidelines should be referenced as: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
14. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):2019–2029. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2795-0>
15. Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Merten FV, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*. 2018 Jan;286(1):186–195. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017152877>
16. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):477–494. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.009>
17. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340–351. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033>
18. Nishiyama N, Hotta H, Takahashi A, Yanase M, Itoh N, Tachiki H, et al. Upper tract urothelial carcinoma following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: Results from a multi-institutional retrospective study. *Urol Oncol*. 2018 Jun;36(6):306.e9–306.e15. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.02.009>
19. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*. 2007 Jun;99(6):1363–1370. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2007.06766.x>
20. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2020 May;38(5):1165–1175. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02875-8>
21. Sharma V, Miest TS, Juvet TS, Toussi A, Packiam V, Chamie K, et al. The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy: A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. *J Urol*. 2021 Sep;206(3):558–567. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001834>
22. Ayyathurai R, Soloway MS. Monitoring of the upper urinary tract in patients with bladder cancer. *Indian J Urol*. 2011 Apr;27(2):238–244. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.82844>
23. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):300–309. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.024>
24. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, van Rhijn B, Kortekangas H, Kuk C, et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int*. 2012 Sep;110(6):804–811. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2012.10939.x>
25. Moschini M, Sharma V, Dell'oglio P, Cucchiara V, Gandaglia G, Cantiello F, et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int*. 2016 Apr;117(4):604–610. <https://doi.org/10.1111/bju.13146>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 252 p. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlo-kachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf
2. Billroth T. Handbuch für Studierende und Ärzte, 14. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie. Berlin: Auflage; 1889.
3. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistic study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358–1414.

4. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. *Cancer*. 1977;40:1786–1792. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197710\)40:4+<1786::aid-cnrcr2820400803>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197710)40:4+<1786::aid-cnrcr2820400803>3.0.co;2-2)
5. Selchuk VY. Primary multiple malignant tumors (clinical presentation, treatment, and patterns of development). Diss. Moscow, 1994. (In Russ.).
6. Lv M, Zhang X, Shen Y, Wang F, Yang J, Wang B, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(17):e6799. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006799>
7. Liu Z, Jin C, Zhang Y, Jiang Y, Wang J, Zheng L. Identification of BRAF, CCND1, and MYC mutations in a patient with multiple primary malignant tumors: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2023 May 24;21(1):158. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03036-3>
8. Zheng R, Li H, Ye Y, Guan L, Li H, Ye Z, et al. Clinicopathological features and prognostic analysis of 77 patients with multiple primary cancers. *J BUON*. 2020 Jul-Aug;25(4):2110–2116.
9. Muller J, Grosclaude P, Lapôtre-Ledoux B, Woronoff AS, Guizard AV, Bara S, et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. *BJU Int*. 2016 Jul;118(1):53–59. <https://doi.org/10.1111/bju.13351>
10. Gladkov OA, Zukov RA, Matveev VB, Mitin T, Nosov DA, Popov AM. Practical recommendations for the drug therapy of bladder cancer. *RUSSCO practical recommendations. Malignant tumours*. 2022;12(3S2):589–606. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606>
11. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*. 2016 Feb;69(2):231–244. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050>
12. Nosov DA, Volkova MI, Gladkov OA, Karabina EV, Krylov VV, Matveev VB, et al. Practical recommendations for the drug therapy of prostate cancer. *RUSSCO practical recommendations, part 1. Malignant tumours*. 2023;13(3S2-1):640–660. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660>
13. The compilation of the complete Guidelines should be referenced as: EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
14. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):2019–2029. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2795-0>
15. Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan FV, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*. 2018 Jan;286(1):186–195. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017152877>
16. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):477–494. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.009>
17. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340–351. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033>
18. Nishiyama N, Hotta H, Takahashi A, Yanase M, Itoh N, Tachiki H, et al. Upper tract urothelial carcinoma following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: Results from a multi-institutional retrospective study. *Urol Oncol*. 2018 Jun;36(6):306.e9–306.e15. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.02.009>
19. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU Int*. 2007 Jun;99(6):1363–1370. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2007.06766.x>
20. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2020 May;38(5):1165–1175. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02875-8>
21. Sharma V, Miest TS, Juvet TS, Toussi A, Packiam V, Chamie K, et al. The Impact of Upper Tract Urothelial Carcinoma Diagnostic Modality on Intravesical Recurrence after Radical Nephroureterectomy: A Single Institution Series and Updated Meta-Analysis. *J Urol*. 2021 Sep;206(3):558–567. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001834>
22. Ayyathurai R, Soloway MS. Monitoring of the upper urinary tract in patients with bladder cancer. *Indian J Urol*. 2011 Apr;27(2):238–244. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.82844>
23. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol*. 2010 Feb;57(2):300–309. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.09.024>
24. Turker P, Bostrom PJ, Wroclawski ML, van Rhijn B, Kortekangas H, Kuk C, et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int*. 2012 Sep;110(6):804–811. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2012.10939.x>
25. Moschini M, Sharma V, Dell'oglio P, Cucchiara V, Gandaglia G, Cantiello F, et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int*. 2016 Apr;117(4):604–610. <https://doi.org/10.1111/bju.13146>

Информация об авторах:

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; заместитель главного врача по онкологии ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0042-1150>, SPIN: 5400-1301, AuthorID: 698259, Scopus Author ID: 6507566208

Ягудаев Даниэль Меерович – д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; заведующий отделением онкоурологии ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>, SPIN: 9955-0060, AuthorID: 777222, Scopus Author ID: 57164894400

Грицкевич Александр Анатольевич – д.м.н., заведующий отделением хирургического лечения урологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, SPIN: 2128-7536, AuthorID: 816947, Scopus Author ID: 57194755867, ResearcherID: ABC-4256-2021

Аниканова Екатерина Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; врач отделения онкоурологии ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8524-129X>, SPIN: 6826-7877, AuthorID: 856575, Scopus Author ID: 57225944911

Медведев Кирилл Игоревич – врач-ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6157-0213>, SPIN: 6194-1471, AuthorID: 1158785

Information about authors:

Mikhail D. Ter-Ovanesov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology and Radiotherapy, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Deputy Chief Physician for Oncology, Central Clinical Hospital» «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0042-1150>, SPIN: 5400-1301, AuthorID: 698259, Scopus Author ID: 6507566208

Daniel M. Yagudaev – Dr. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, ANO Medical Institute, Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation; chief of the Urologic Oncology Department, Central Clinical Hospital» «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>, SPIN: 9955-0060, AuthorID: 777222, Scopus Author ID: 57164894400

Alexander A. Gritskevich – Dr. Sci. (Medicine), Chief of the of Urological Diseases Surgical Treatment Department. A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor at the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of Urologic Oncology, Medical Institute Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, SPIN: 2128-7536, AuthorID: 816947, Scopus Author ID: 57194755867, ResearcherID: ABC-4256-2021

Ekaterina V. Anikanova – Cand. Sci. (Medicine), Assistant of the Department of Oncology and Radiation Therapy, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; physician at the Urological Oncology Department, Central Clinical Hospital «RZhD-Medicine», Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8524-129X>, SPIN: 6826-7877, AuthorID: 856575, Scopus Author ID: 57225944911

Kirill I. Medvedev – Resident doctor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6157-0213>, SPIN: 6194-1471, AuthorID: 1158785

Участие авторов:

Тер-Ованесов М. Д. – научное руководство, концепция исследования;
Ягудаев Д. М. – развитие методологии, итоговые выводы;
Грицкевич А. А. – развитие методологии, доработка текста;
Аниканова Е. В. – итоговые выводы; обработка текста;
Медведев К. И. – написание исходного текста, итоговые выводы.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Ter-Ovanesov M. D. – provided with scientific guidance, developed research concept;
Yagudaev D. M. – development of methodology, made up the final conclusions;
Gritskevich A. A. – development of methodology, performed revision of the text;
Anikanova E. V. – making up final conclusions; text processing;
Medvedev K. I. – performed writing the source text, made up final conclusions.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ**

Research'n Practical Medicine Journal

