

Международный научно-практический журнал

# ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2023, том 11, № 3

Eurasian Journal of Oncology

International scientific journal

2023, volume 11, number 3

Диагностическая радиология · Лечение · Организация онкологической службы · Скрининг  
Паллиативная помощь · Патоморфология · Реабилитация · Эндоскопические технологии



Часы на башне церкви Святого Петра – одной из старейших церквей Цюриха (Швейцария)

ISSN 2309-7485 (Print)

ISSN 2414-2360 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

# ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**onco.recipe.by**

**2023, том 11, № 3**

Основан в 2013 г.

**Журнал зарегистрирован**

Министерством информации Республики Беларусь  
Регистрационное свидетельство № 1659 от 30 августа 2013 г.

**Учредитель:**

УП «Профессиональные издания»

**Редакция:**

**Директор** Евтушенко Л.А.

**Заместитель главного редактора** Глушук В.А.

**Руководитель службы рекламы  
и маркетинга** Коваль М.А.

**Технический редактор** Нужин Д.В.

**Адрес:**

220049, Минск, ул. Кнорина, 17.

Тел.: (017) 322 16 76, (017) 322 16 77;

e-mail: onco@recipe.by

**Подписка:**

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный индекс 00083; ведомственный индекс 000832,  
в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан) индекс 00083.

**00083** – единый индекс в электронных каталогах «Газеты и журналы» на сайтах агентств:

ООО «Информнаука» (Российская Федерация), ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация), ГП «Пошта Молдовей» (Молдова),  
АО «Летувос пашта» (Литва), ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия), Фирма «INDEX» (Болгария), Kubon&Sagner (Германия).

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

Подписано в печать: 26.09.2023.

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Заказ № .....

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий

№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-103, г. Минск.

ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Евразийский онкологический журнал»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2023

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2023

### Главный редактор

Поляков Сергей Львович, доктор медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

### Редакционная коллегия

Абельская Ирина Степановна, д.м.н., профессор, главный врач ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Минск)

Ахмед Нина Николаевна, д.м.н., профессор, гл. науч. сотрудник лаборатории реконструктивно-восстановительной хирургии и онкомаммологии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Демешко Павел Дмитриевич, д.м.н., профессор, гл. науч. сотрудник лаборатории лучевой терапии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Жуковец Александр Геннадьевич, к.м.н., доцент, зав. кафедрой онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (Минск)

Колядич Жанна Викторовна, д.м.н., профессор, зав. лабораторией онкопатологии головы и шеи ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Красный Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси, зам. директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Мавричев Сергей Анатольевич, д.м.н., доцент, зам. директора по лечебной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Малевич Эльвира Евгеньевна, д.м.н., профессор, зав. рентгенологическим кабинетом отделения лучевой диагностики ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Минск)

Океанов Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, врач-онколог группы статистики и анализа отдела организации противораковой борьбы ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Прохоров Александр Викторович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск)

Рожко Александр Валентинович, д.м.н., доцент, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (Гомель)

Слободин Юрий Валерьевич, к.м.н., зам. главного врача по хирургии ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Минск)

Шмак Андрей Иванович, д.м.н., доцент, зав. лабораторией абдоминальной онкопатологии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

### Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (приказ №16 от 21.01.2015).

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Электронная версия журнала доступна на сайте [onco.recipe.by](http://onco.recipe.by), в Научной электронной библиотеке [elibrary.ru](http://elibrary.ru), в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks.

International scientific journal

# EURASIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Evrazijskij Onkologicheskij zhurnal

**onco.recipe.by**

**2023, volume 11, № 3**

Founded in 2013

**The journal is registered**

in the Ministry of information of the Republic of Belarus

Registration certificate № 1659

August 30, 2013

**Founder:**

UE "Professional Editions"

**Editorial office:**

**Director** Evtushenko L.

**Deputy editor-in-chief** Glushuk V.

**Head of advertising and marketing** Koval M.

**Technical editor** Nuzhyn D.

**Address:**

220049, Minsk, Knorin str., 17.

Phone: +375 (017) 322 16 76, (017) 322 16 77;

e-mail: onco@recipe.by

**Subscription:**

in the Republican unitary enterprise «Belposhta» individual index – 00083; departmental index – 000832, in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan) index 00083.

Index **00083** in the electronic catalogs "Newspapers and Magazines" on web-sites of agencies:

LLC "Interpochta-2003" (Russian Federation); LLC "Informnauka" (Russian Federation); JSC "MK-Periodika" (Russian Federation);

SE "Poshta Moldovey" (Moldova); JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania); LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia); "INDEX" Firm agency (Bulgaria); Kubon&Sagner (Germany).

The electronic version of the journal is available on onco.recipe.by, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks.

The frequency of journal is 1 time in 3 months.

The price is not fixed.

Sent for the press 26.09.2023.

Circulation is 500 copies (Belarus).

Order №

Format 70x100 1/16. Litho

Printed in printing house

© "Eurasian Journal of Oncology"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2023

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2023

#### **Editor-in-Chief**

Sergey L. Polyakov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

#### **Editorial Board**

Irina S. Abelskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Physician of the State institution "Republican clinical medical center" of Administration President of Belarus (Minsk)

Nina N. Ahmed, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Reconstructive Surgery and Oncomammology of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Pavel D. Dziameshka, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Radiation Therapy of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Alexander G. Zhukavets, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Oncology of the State Educational Establishment "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education" (Minsk)

Zhanna V. Kalyadzich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Head and Neck Oncopathology of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Sergey A. Krasny, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Deputy Director (scientific work) of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Sergey A. Mavrich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director (clinical work) of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Elvira E. Malevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Radiological office of the Department of Diagnostic Radiology of the State institution "Republican clinical medical center" of Administration President of Belarus (Minsk)

Alexey E. Okeanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Oncologist of the Statistics and Analysis Group of the Cancer Control Organization Department of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Alexander V. Prokhorov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology of Belarusian State Medical University (Minsk)

Alexander V. Rozhko, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Director of the "Republican scientific and practical center for radiation medicine and human ecology" (Gomel)

Yury V. Slabadzin, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for surgery of the State institution "Republican clinical medical center" of Administration President of Belarus (Minsk)

Andrey I. Shmak, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Head of the Laboratory of Abdominal Oncopathology of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

#### **Peer-reviewed edition**

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (protocol No. 16 of 21.01.2015).

The journal is included in the database of Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO, Russian Science Citation Index.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers

# Рецепт успеха в профессии врача – на **recipe.by**



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ



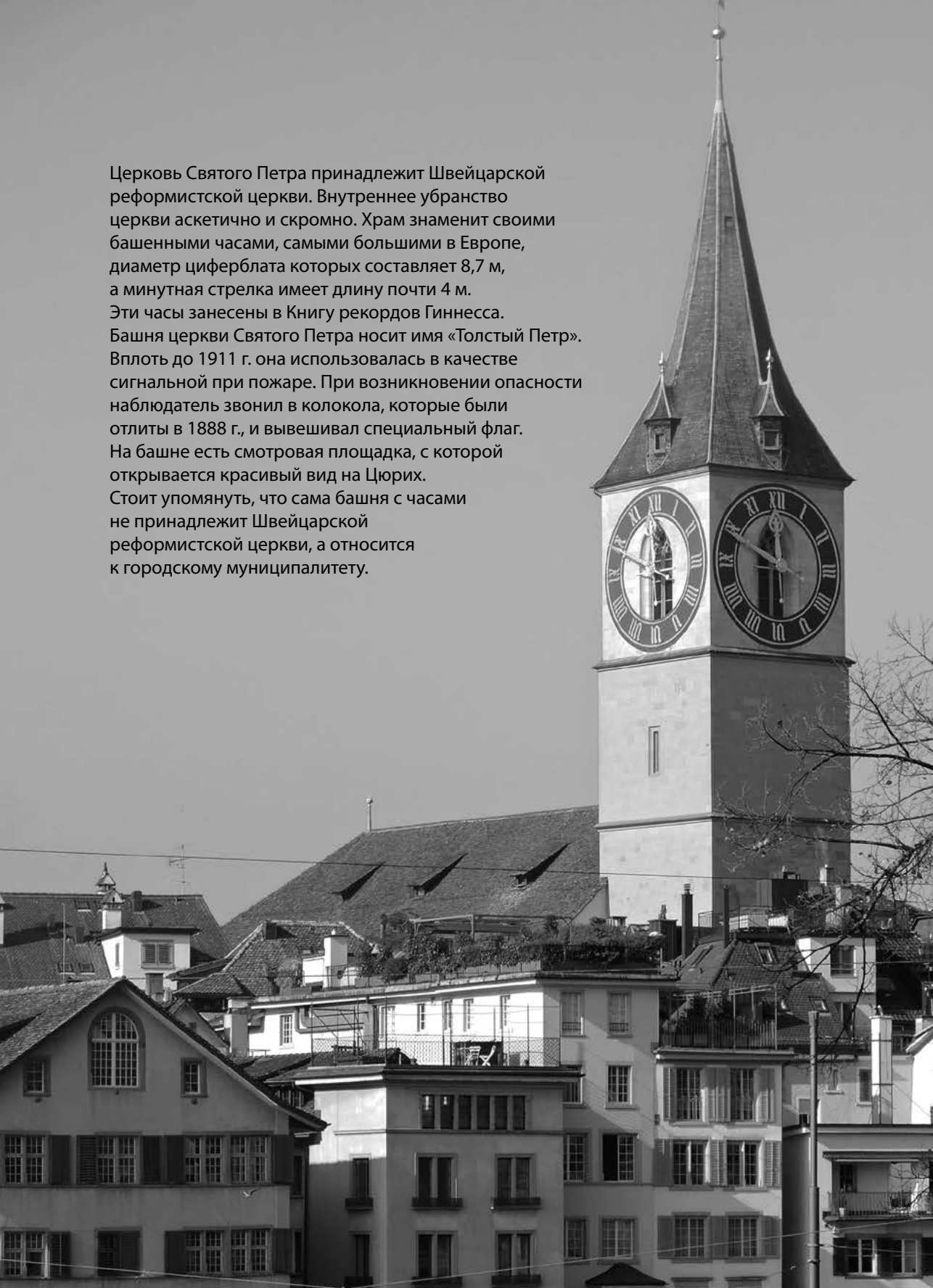
**ПРЕДЛАГАЕМ НОВУЮ МОДЕЛЬ  
НАУЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ –  
ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП КО ВСЕМ НАУЧНЫМ СТАТЬЯМ,  
ОПУБЛИКОВАННЫМ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА.**

**Бесплатный доступ ко всем 15 журналам  
через сайт позволит:**

- читателям – получить доступ к актуальной научной информации,
- авторам – повысить индекс цитируемости своих материалов и получить признание в международном сообществе.

**Учитывая расширившиеся возможности издательства и нашу уверенность  
в успешной деятельности, приглашаем вас к сотрудничеству!**

Церковь Святого Петра принадлежит Швейцарской реформистской церкви. Внутреннее убранство церкви аскетично и скромно. Храм знаменит своими башенными часами, самыми большими в Европе, диаметр циферблата которых составляет 8,7 м, а минутная стрелка имеет длину почти 4 м. Эти часы занесены в Книгу рекордов Гиннесса. Башня церкви Святого Петра носит имя «Толстый Петр». Вплоть до 1911 г. она использовалась в качестве сигнальной при пожаре. При возникновении опасности наблюдатель звонил в колокола, которые были отлиты в 1888 г. и вывешивал специальный флаг. На башне есть смотровая площадка, с которой открывается красивый вид на Цюрих. Стоит упомянуть, что сама башня с часами не принадлежит Швейцарской реформистской церкви, а относится к городскому муниципалитету.



## Оригинальные исследования

*Ревтович М.Ю., Красько О.В.,  
Иванов А.В., Захарова В.А.*  
Влияние клинико-морфологических  
особенностей опухолевого процесса  
на развитие метастатической  
перитонеальной диссеминации  
после радикального лечения  
рака желудка ..... 171

*Иванов С.А., Ачинович С.Л., Иванова О.В.*  
Пятилетние результаты  
лечения рака кожи носа  
различными методами ..... 188

*Макаревич О.О., Науменко Л.В.,  
Кочубинский Д.В., Горбач М.А.,  
Конопля Н.Е.*  
Результаты лечения ретинобластомы  
в Республике Беларусь  
за период 1997–2021 гг. .... 198

## Обзоры. Лекции

*Отченаш С.В., Шмак А.И.,  
Ерзинкян Ф.В., Мартынов Е.П.,  
Котов А.А., Рынейская А.Д.*  
Перспективы периоперационной  
химиотерапии в лечении  
резектабельного рака  
поджелудочной железы ..... 212

*Фридман М.В., Колобухов А.Э.,  
Прохоров А.В.*  
Современный подход  
к морфологической диагностике  
опухолей щитовидной железы  
из фолликулярного эпителия ..... 224

*Каленик О.А., Конопля Н.Е.*  
Современные аспекты  
химиоиммунотерапии  
неходжкинских лимфом ..... 233

*Короткевич П.Е., Смирнов С.Ю.,  
Медведь А.В., Пивоварчик С.Н.,  
Субоч Е.И., Малькевич В.Т.,  
Портянко А.С.*  
Жидкостная биопсия с использованием  
циркулирующей опухолевой ДНК  
у пациентов с немелкоклеточным  
раком легкого ..... 242

## Врачебная практика

*Малькевич В.Т., Петрушко Н.М.,  
Баранов А.Ю., Приступа Д.В.,  
Ревтович М.Ю., Ильин И.А., Серова Т.Н.*  
Непосредственные результаты  
хирургического лечения пациентов,  
страдающих раком пищевода,  
после неoadъювантной  
химиолучевой терапии ..... 255



**Original Research**

*Reutovich M., Krasko O.,  
Ivanov A., Zakharava V.*  
The Effect of Clinical and Morphological  
Features of Tumor Process  
on the Development of Metachronous  
Peritoneal Dissemination  
in the Post-Radical Surgery Period ..... 172

*Ivanou S., Achinovich S., Ivanova V.*  
5-Year Outcomes after Treatment  
for Nasal Skin Cancer Using  
Various Methods ..... 189

*Makarevich O., Naumenko L.,  
Kochubinsky D., Gorbach M., Konoplya N.*  
Results of Retinoblastoma Treatment  
in Belarus for the Period 1997–2021 ..... 199

**Reviews. Lectures**

*Otchanash S., Shmak A., Erzinkiani F.,  
Martynov E., Kotov A., Ryneiskaya A.*  
Perspectives of Perioperative  
Chemotherapy in the Treatment  
of Resectable Pancreatic Cancer ..... 213

*Fridman M., Kolobukhov A., Prokharau A.*  
Current Diagnostic Approach  
to Follicular-Cell-Derived  
Thyroid Neoplasms ..... 224

*Kalenik V., Konoplya N.*  
Current Aspects  
of Chemoimmunotherapy  
for Non-Hodgkin's Lymphoma ..... 233

*Korotkevich P., Smirnov Yu., Medved A.,  
Pivovarchik S., Suboch E., Malkevich V.,  
Portyanko A.*  
Circulating Tumor DNA Liquid  
Biopsy in Patients with Non-Small  
Cell Lung Cancer ..... 243

**Practice**

*Malkevich V., Petrushko N.,  
Baranov A., Pristupa D.,  
Revtovich M., Ilyin I., Serova T.*  
Immediate Results of Surgical  
Treatment of Patients  
with Esophageal Cancer  
after Neoadjuvant Chemoradiotherapy ..... 256



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.3.018>  
УДК 616.33-006.6-089.197.6-089.168:616.381-006.6-033.2



Ревтович М.Ю.<sup>1</sup>✉, Красько О.В.<sup>2</sup>, Иванов А.В.<sup>3</sup>, Захарова В.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования,  
Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской  
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

## Влияние клинко-морфологических особенностей опухолевого процесса на развитие метастатической перитонеальной диссеминации после радикального лечения рака желудка

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Ревтович М.Ю.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка – Красько О.В.; концепция и дизайн исследования, написание текста – Иванов А.В.; редактирование, написание текста – Захарова В.А.

Подана: 18.08.2023

Принята: 15.09.2023

Контакты: mihail\_revtoovich@yahoo.com

### Резюме

**Введение.** Высокая частота развития метастатической перитонеальной диссеминации (МПД) при инфильтративных формах рака желудка (РЖ) диктует необходимость оценки вероятности развития данного варианта прогрессирования опухолевого процесса.

**Цель.** Оценка взаимосвязи клинко-морфологических особенностей РЖ с развитием МПД.

**Материалы и методы.** Проанализированы отдаленные результаты радикального хирургического лечения 1080 пациентов, страдавших РЖ (pT1-4N0-3M0). Для оценки отдаленных результатов лечения использованы метод множительных оценок Каплана – Мейера, анализ конкурирующих рисков с оценкой кумулятивной инцидентности (КИ) прогрессирования, в том числе МПД.

**Результаты.** Установлено, что пол и возраст не оказывают влияния на отдаленные результаты лечения РЖ, включая показатели 5-летней выживаемости, а также КИ МПД, в том числе и при сочетании ее с метастазами других локализаций. Кумулятивная инцидентность МПД (при изолированном ее развитии) превалирует: 1) при субтотальном поражении – в случае дистальной локализации опухоли в сравнении с аналогичной распространенностью поражения при проксимальной локализации, а также при локализации опухоли в теле и дистальном отделе желудка –  $27,6 \pm 2,9\%$  ( $p < 0,001$ ); 2) инфильтративных формах роста (инфильтративно-язвенная –  $23,5 \pm 1,9\%$ ; диффузно-инфильтративная –  $17,0 \pm 2,3\%$ ) в сравнении с экзофитными (блюдцеобразная –  $6,7 \pm 1,5\%$ ; полиповидная –  $3,1 \pm 3,1\%$ ) –  $p < 0,001$ ; 3) инвазии первичной опухолью стенки желудка глубже подслизистого слоя – pT2 ( $20,2 \pm 3,1\%$ ), pT3 ( $29,1 \pm 2,3\%$ ), pT4 ( $34,0 \pm 5,0\%$ ) в сравнении с pT1 ( $1,4 \pm 0,6\%$ ) –  $p < 0,001$ ; 4) метастатическом поражении

регионарных лимфоколлекторов – pN1 (22,0±2,9%), pN2 (22,5±3,6%), pN3 (34,9±3,9%) в сравнении с pN0 (9,1±1,2%) –  $p<0,001$ ; 5) некогезивной аденокарциноме (21,7±1,7%) в сравнении с когезивной (10,5±1,4%) –  $p<0,001$ .

**Выводы.** Общепринятый подход с оценкой показателей выживаемости не позволяет определить влияние клиничко-морфологических особенностей опухолевого процесса на характер прогрессирования, что определяет целесообразность использования подхода на основании оценки кумулятивной инцидентности конкурирующих событий. Этот же подход может быть использован при разработке прогностических моделей по оценке вероятности развития МПД.

**Ключевые слова:** рак желудка, метакронная перитонеальная диссеминация, кумулятивная инцидентность

---

Reutovich M.<sup>1</sup>, Krasko O.<sup>2</sup>, Ivanov A.<sup>3</sup>, Zakharava V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> United Institute of Informatics Problems, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

## The Effect of Clinical and Morphological Features of Tumor Process on the Development of Metachronous Peritoneal Dissemination in the Post-Radical Surgery Period

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** research concept and design, editing, material collection, processing, text writing – Reutovich M.; research concept and design, editing, processing – Krasko O.; research concept and design, text writing – Ivanov A.; editing, text writing – Zakharava V.

Submitted: 18.08.2023

Accepted: 15.09.2023

Contacts: mi hail\_revtovich@yahoo.com

---

### Abstract

**Relevance.** A high frequency of metachronous peritoneal dissemination (MPD) associated with infiltrative gastric cancer (GC) brings to the fore the need for evaluating the probability of developing this variant of tumor progression.

**Purpose.** To assess the linkage between clinical and morphological features of this tumor variant and MPD development.

**Materials and methods.** Long-term results of radical surgery performed on 1080 gastric cancer patients (pT1-4N0-3M0) were analyzed using the Kaplan-Meier multiplier estimation method and the competing risks analysis including assessment of cumulative incidence (CI), also MPD-wise.

**Results.** Age and gender factors had no effect on the long-term results of GC treatment including 5-year survival rates and MPD CI inclusive of its combination with metastases of other localizations. MPD CI in its isolated development was found to be prevalent in the event of (1) subtotal damage in the case of distal tumor localization as compared



with a similar damage in the case of proximal tumor localization, and also where the tumor localization was in the body and the distal segment of the stomach –  $27.6 \pm 2.9\%$  ( $p < 0.001$ ); (2) infiltrative growth forms (infiltrative-ulcerative form –  $23.5 \pm 1.9\%$ ; diffusive-infiltrative –  $17.0 \pm 2.3\%$ ) as compared with exophytic forms (saucer-shaped variety –  $6.7 \pm 1.5\%$ ; polipoidal variety –  $3.1 \pm 3.1\%$ ) –  $p < 0.001$ ; (3) primary tumor invasion of the stomach wall penetrating the submucous membrane – pT2 ( $20.2 \pm 3.1\%$ ), pT3 ( $29.1 \pm 2.3\%$ ), pT4 ( $34.0 \pm 5.0\%$ ) as against pT1 ( $1.4 \pm 0.6\%$ ) –  $p < 0.001$ ; (4) positive lymph node metastasis – pN1 ( $22.0 \pm 2.9\%$ ), pN2 ( $22.5 \pm 3.6\%$ ), pN3 ( $34.9 \pm 3.9\%$ ) in comparison with pN0 ( $9.1 \pm 1.2\%$ ) –  $p < 0.001$ ; (5) non-cohesive adenocarcinoma ( $21.7 \pm 1.7\%$ ) in comparison with cohesive one ( $10.5 \pm 1.4\%$ ) –  $p < 0.001$ .

**Conclusion.** Since the commonly used approach employing survival rate evaluation does not allow to determine the effect of clinical and morphological features of tumor process on the pattern of its progression it brings into focus the need for an approach based on the assessment of cumulative incidence of competing events. This approach could also be instrumental in the development of prognostic models to assess the probability of MPD development.

**Keywords:** gastric cancer, metachronous peritoneal dissemination, cumulative incidence

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Превалирующим вариантом прогрессирования опухолевого процесса у радикально оперированных по поводу рака желудка (РЖ) пациентов является развитие метакронной перитонеальной диссеминации (МПД), составляющей в структуре прогрессирования РЖ не менее 50% [1, 2]. МПД диагностируется в стадии распространенного опухолевого поражения брюшины, как правило, манифестируя клиникой хронического нарушения пассажа по кишечнику, нарушением уродинамики или нарушением пассажа желчи по внепеченочным желчевыводящим путям, когда возможности для проведения химиотерапии ограничены, что обуславливает крайне низкую медиану выживаемости данной категории пациентов – 4–7 мес. [3]. Возможности современных методов визуализации (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) в постановке диагноза «канцероматоз», в том числе метакронной перитонеальной диссеминации, характеризуются недостаточной эффективностью, особенно при локализации диссеминатов в сложных анатомических областях (малый сальник, серозная оболочка тонкой кишки, правое поддиафрагмальное пространство, корень брыжейки), когда чувствительность упомянутых выше методов визуализации не превышает 11% при размерах диссеминатов до 0,5 см [4], при диссеминатах до 1,0 см – 25–50% [5]. В связи с вышеизложенным представляется целесообразной разработка методов прогнозирования развития МПД на основании определения у радикально оперированных пациентов ряда предикторов данного варианта прогрессирования опухолевого процесса. Выделение группы риска по развитию МПД позволит выделить когорту, с одной стороны, для обязательного применения в рамках диспансерного наблюдения диагностических лапароскопий, обладающих значительными преимуществами в сравнении неинвазивными методами

интраскопической диагностики, упомянутыми выше (КТ, МРТ) [6], с другой стороны – для своевременного принятия решения о проведении интраперитонеальной химиотерапии [1].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка взаимосвязи клиничко-морфологических особенностей РЖ с развитием МПД.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования явились данные 1080 пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ без перехода на пищевод, из них мужчин было 647, женщин – 433. Возраст пациентов варьировал от 23 до 89 лет. Всем пациентам было выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме гастрэктомии или субтотальной резекции желудка в сочетании с лимфодиссекцией D2 [7]. Неоадьювантное и адьювантное лечение у данных пациентов не проводилось согласно стандартам, действовавшим в Республике Беларусь в 2012–2018 гг. [8]. Выбор именно данной когорты был обусловлен необходимостью определить особенности структуры прогрессирования РЖ у радикально оперированных пациентов для выявления факторов риска развития МПД. Последнее адекватно может быть проведено только в условиях отсутствия влияния противоопухолевого лекарственного лечения, направленного на предупреждение развития различных вариантов прогрессирования РЖ.

В работе оценено влияние различных факторов на развитие МПД. В качестве потенциальных факторов риска неблагоприятного исхода (прогрессирования опухолевого процесса, в том числе с развитием МПД) рассмотрены: пол, возраст, глубина инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT), степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN), степень дифференцировки первичной опухоли.

Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитывались показатели выживаемости:

- 1) общая выживаемость (ОВ) – в качестве события при расчете ОВ принимали факт смерти от причины, связанной с РЖ или проведенным противоопухолевым лечением, а также факт смерти от сопутствующей патологии;
- 2) скорректированная выживаемость (СВ) – в качестве события при расчете СВ принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием;
- 3) выживаемость, свободная от прогрессирования (ВСП), – в качестве события при расчете принимали факт регистрации прогрессирования РЖ, а также факт смерти от причины, связанной с РЖ. Наблюдение считалось завершенным в случае определения прогрессирования РЖ до даты завершения срока наблюдения;
- 4) выживаемость, свободная от диссеминации (ВСД), – в качестве события при расчете принимали факт регистрации диссеминации опухоли по брюшине, а также факт смерти от причины, связанной с РЖ.

Выживаемость представлена оценкой и ее стандартной ошибкой. Для оценки выживаемости использовали метод множительных оценок Каплана – Мейера, стандартная ошибка (SE) рассчитывалась по формуле Гринвуда. Наблюдение кодировалось как «полное», если имелись данные о событии, при отсутствии информации



о событии – как «цензурированное». Сравнительный анализ выживаемости осуществлялся по тесту log-rank Мантела – Кокса. При выявлении общей неоднородности по log-rank-критерию проводился апостериорный (post-hoc) попарный анализ групп с поправкой Хольма на множественные сравнения.

В исследовании проведена оценка кумулятивной инцидентности ряда неблагоприятных событий, выступающих в качестве конкурирующих в течение послеоперационного периода. Под кумулятивной инцидентностью (КИ) понимали интенсивный показатель, отражающий накопление рассматриваемых событий за определенный временной интервал в динамике наблюдения. Время наблюдения определялось от даты диагноза до даты события, произошедшего первым, или до даты последнего контакта в отсутствие любых событий. В зависимости от особенностей локализации метастатического поражения при развитии прогрессирования опухолевого процесса оценена кумулятивная инцидентность следующих вариантов прогрессирования РЖ и неблагоприятных событий (поскольку детальный анализ летальности от сопутствующей патологии и осложнений лечения не входит в задачи данного исследования, то КИ данных неблагоприятных событий определена совместно):

- 1) КИ метастатической перитонеальной диссеминации (в случае, когда опухолевая диссеминация была единственным вариантом отдаленных метастазов на момент подтверждения прогрессирования опухолевого процесса);
- 2) КИ отдаленных лимфогематогенных метастазов (в случае, когда ОЛГМ были единственным вариантом отдаленных метастазов на момент подтверждения прогрессирования опухолевого процесса);
- 3) КИ комбинации МПД и ОЛГМ;
- 4) КИ летальных исходов от причин, не связанных с прогрессированием РЖ;
- 5) КИ летальных исходов от осложнений лечения.

При оценке кумулятивной инцидентности различных событий, упомянутых выше, использован анализ конкурирующих рисков [9], сравнение инцидентности для различных групп осуществлялось с помощью критерия Грея [10]. При выявлении общей неоднородности по критерию Грея проводился post-hoc попарный анализ групп с поправкой Хольма на множественные сравнения.

При исследовании таблиц сопряженности исследуемых показателей (характеристик первичной опухоли (pT и pN) и пола, возраста, локализации первичной опухоли в желудке, ее макроскопической формы роста и степени дифференцировки) использовался критерий хи-квадрат.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием статистического пакета RV. 3.1.1 (GPL-лицензия) с применением пакетов survival [11] и cmprsk [12].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана наблюдения в рассматриваемой выборке составила 97 мес.

При оценке влияния возраста на отдаленные результаты лечения установлено снижение ОВ с увеличением возраста радикально оперированных пациентов при сопоставимых показателях СВ, ВСП, ВСД. Причиной представленной динамики проанализированных показателей являются особенности расчетов, выполняемых при оценке общей выживаемости, когда в качестве событий при оценке ОВ учитываются

Таблица 1  
5-летняя выживаемость у пациентов различного пола и различных возрастных групп  
Table 1  
5-year survival rate in patients of different genders and different age groups

Анализируемый признак, n	Показатели выживаемости			
	ОВ (%±SE)	СВ (%±SE)	ВСП (%±SE)	ВСД (%±SE)
Возрастная группа (лет)				
23–55 лет, n=261	64,9±3,0 <sup>#</sup>	69,9±2,9	67,7±2,9	69,2±2,9
56–65 лет, n=318	59,2±2,8 <sup>*</sup>	66,6±2,8	61,4±2,8	63,7±2,8
66–75 лет, n=345	53,9±2,7 <sup>**</sup>	67,9±2,7	63,3±2,7	65,9±2,7
75+ лет, n=156	39,1±3,9 <sup>‡</sup>	63,3±4,4	60,8±4,4	62,0±4,4
p <sub>log-rank</sub>	<0,001	0,511	0,623	0,612
Пол				
Женский, n=433	60,7±2,3	69,4±2,3	65,1±2,4	66,9±2,3
Мужской, n=647	52,8±2,0	65,9±2,0	62,3±2,0	64,2±2,0
p <sub>log-rank</sub>	0,003	0,094	0,156	0,219

Примечания:  
при расчете показателей ВСД в качестве события учитывалось развитие МПД, как изолированное, так и в комбинации с ОЛГМ;  
<sup>#</sup> статистически значимые различия при post-hoc-сравнениях между группой 23–55 лет и остальными;  
<sup>\*</sup> статистически значимые различия при post-hoc-сравнениях между группами 56–65 и 66–75 лет;  
<sup>\*\*</sup> статистически значимые различия при post-hoc-сравнениях между группами 56–65 и 75+ лет;  
<sup>‡</sup> статистически значимые различия при post-hoc сравнениях между группой 75+ лет и остальными.

случаи летальности от любых причин, включая и случаи летальности, обусловленные основным заболеванием (в данном случае РЖ). Также отмечена более низкая ОВ у лиц мужского пола в сравнении с женским при сопоставимых показателях СВ, ВСП, ВСД (табл. 1).

При анализе влияния особенностей опухолевого процесса (как потенциальных факторов риска неблагоприятного исхода) отмечены статистически значимые различия в проанализированных показателях выживаемости. В частности, более низкие показатели 5-летней выживаемости отмечены:

- 1) при субтотальном поражении желудка как при дистальной, так и при проксимальной локализации опухоли, что объясняется более частым прогрессированием опухолевого процесса при данной его распространенности, последнее более наглядно иллюстрируется сравнением показателей СВ, ВСП, ВСД (табл. 2);
- 2) при инфильтративных макроскопических формах роста первичной опухоли, что ранее было продемонстрировано в ряде исследований и обусловлено ранним метастазированием данных вариантов РЖ [13, 14];
- 3) при увеличении глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка и степени метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов, что подтвердило ранее известный факт негативного влияния данных предикторов неблагоприятного прогноза РЖ на отдаленные результаты лечения [15–18];
- 4) при снижении степени дифференцировки аденокарциномы желудка, что обусловлено большей склонностью к метастазированию ее некогезивного варианта [19], хотя отмечается и не всеми исследователями [20].



Таблица 2

**5-летняя выживаемость в группах с различной локализацией опухоли, макроскопической формой роста, местной распространенностью опухолевого процесса (pT, pN), степенью дифференцировки первичной опухоли**

Table 2

**5-year survival in groups with different tumor localization, macroscopic form of growth, local prevalence of the tumor process (pT, pN), degree of differentiation of the primary tumor**

Анализируемый признак, n	Показатели выживаемости			
	ОВ (%±SE)	СВ (%±SE)	ВСП (%±SE)	ВСД (%±SE)
<b>Локализация опухоли в желудке</b>				
C16.0, C16.0+C16.1+C16.2=C16.8 (субтотальное поражение – проксимальная локализация опухоли) n=60	46,7±6,4	58,9±6,8	52,6±6,8**	59,2±6,7
C16.2 n=350	58,3±2,6	71,2±2,6	66,9±2,7	68,0±2,6
C16.3, C16.4 n=431	63,9±2,3 <sup>†</sup>	76±2,2 <sup>†</sup>	71,8±2,3 <sup>†</sup>	73,6±2,2 <sup>†</sup>
C16.2+C16.3, C16.3+C16.4=C16.8 (субтотальное поражение – дистальная локализация опухоли) n=239	40,6±3,2 <sup>#</sup>	48,7±3,4 <sup>#</sup>	46,4±3,4 <sup>#</sup>	48,1±3,4 <sup>#</sup>
p <sub>log-rank</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Макроскопическая форма роста опухоли</b>				
Блюдцеобразная, n= 285	78,2±2,4 <sup>##,§</sup>	87,9±2,0 <sup>##,§</sup>	85,1±2,2 <sup>##,§</sup>	85,8±2,1 <sup>##,§</sup>
Полиповидная, n=32	81,2±6,9 <sup>††</sup>	92,9±4,9 <sup>††</sup>	92,9±4,9 <sup>††</sup>	92,9±4,9 <sup>††</sup>
Диффузно-инфильтративная, n=259	50,8±3,1	64,3±3,2 <sup>‡</sup>	63,3±3,2 <sup>‡</sup>	65,0±3,2 <sup>‡</sup>
Инфильтративно-язвенная, n=504	44,2±2,2	54,9±2,4	49,0±2,4	51,7±2,4
p <sub>log-rank</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Глубина инвазии стенки желудка</b>				
pT1, n=438	78,7±2,0 <sup>”</sup>	92,9±1,3 <sup>”</sup>	90,5±1,5 <sup>”</sup>	92,3±1,3 <sup>”</sup>
pT2, n=169	52,7±3,9 <sup>””</sup>	61,7±4,0 <sup>””</sup>	57,1±4,0 <sup>””</sup>	60,4±4,0 <sup>””</sup>
pT3, n=381	36,5±2,5	44,9±2,7	40,5±2,7	41,8±2,7
pT4, n=92	34,1±5,0	44,6±5,7	38,9±5,5	40,4±5,6
p <sub>log-rank</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора<sup>m</sup></b>				
pN0, n=584	71,7±1,9	84,5±1,6	81,9±1,7	83,1±1,6
pN1, n=206	57,0±3,5	65,0±3,4	58,8±3,5	61,7±3,5
pN2, n=138	33,9±4,0	46,0±4,8	42,2±4,6	43,5±4,7
pN3, n=152	13,8±2,8	18,4±3,5	14,3±3,1	17,1±3,4
p <sub>log-rank</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001



Окончание таблицы 2

Анализируемый признак, n	Показатели выживаемости			
	ОВ (%±SE)	СВ (%±SE)	ВСП (%±SE)	ВСД (%±SE)
Когезивная, low grade n=467	61,6±2,3	75,8±2,1	72,1±2,2	74,2±2,1
Некогезивная, high grade n=613	51,7±2,0	61,1±2,1	57±2,1	58,7±2,1
P <sub>log-rank</sub>	0,076	<0,001	<0,001	<0,001

Примечания:  
 при расчете показателей ВСД в качестве события учитывалось развитие МПД, как изолированной, так и в комбинации с ОЛГМ;  
 статистически значимые различия при post-hoc-сравнениях:  
 \* между группой субтотального поражения при дистальной локализации опухоли (без вовлечения проксимальных отделов желудка) и группой с локализацией опухоли в теле желудка (С16.2);  
 † между группой субтотального поражения при дистальной локализации опухоли (без вовлечения проксимальных отделов желудка) и группой с локализацией опухоли в дистальном отделе желудка (без субтотального поражения – С16.3, С16.4);  
 \*\* между группой субтотального поражения при проксимальной локализации опухоли (без вовлечения дистальных отделов желудка) и группой с локализацией опухоли в дистальном отделе желудка (без субтотального поражения – С16.3, С16.4);  
 ## между группами с блюдцеобразным и диффузно-инфильтративным ростом опухоли;  
 § между группами с блюдцеобразным и инфильтративно-язвенным ростом опухоли;  
 † между группами с полиповидным и диффузно-инфильтративным ростом опухоли;  
 ‡ между группами с полиповидным и инфильтративно-язвенным ростом опухоли;  
 † между группами с диффузно-инфильтративным и инфильтративно-язвенным ростом опухоли;  
 " между группой Т1 и остальными;  
 "" между группой Т2 и группами Т3 и Т4;  
 m показатели выживаемости статистически значимо различаются между всеми группами.

Таким образом, перечисленные выше признаки могут выступать в качестве факторов неблагоприятного прогноза при анализе отдаленных результатов лечения РЖ. В то же время представленный выше анализ показателей выживаемости не позволил оценить вклад тех или иных факторов неблагоприятного прогноза в структуру прогрессирования РЖ после радикального лечения, а именно в развитие конкретных вариантов прогрессирования. В связи с этим для уточнения истинной структуры неблагоприятных исходов, развивающихся в послеоперационном периоде у радикально оперированных пациентов, а также влияния ее на отдаленные результаты радикального лечения РЖ проведен анализ кумулятивной инцидентности ряда конкурирующих событий, в зависимости от пола и возраста пациентов (табл. 3), а также в зависимости от морфологических особенностей опухолевого процесса и локализации опухоли в желудке (табл. 4).

В анализируемой выборке пациентов отмечено превалирование КИ МПД (в изолированном варианте) в сравнении с другими вариантами прогрессирования. Обращает на себя внимание сопоставимая КИ рассматриваемых вариантов прогрессирования РЖ в различных возрастных группах. Это свидетельствует, с одной стороны, о необходимости проведения противоопухолевого лечения, направленного на предупреждение прогрессирования РЖ у всех категорий пациентов вне зависимости от возраста, несмотря на данные литературы, свидетельствующие об относительно благоприятном течении опухолевого процесса у пациентов старших возрастных



**Таблица 3**

**5-летняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка и случаев летальности, не связанных с прогрессированием опухолевого процесса, в различных возрастных группах**

**Table 3**

**5-year cumulative incidence of variants of gastric cancer progression and cases of mortality unrelated to the progression of the tumor process in different age groups**

Анализируемый признак, n	5-летняя кумулятивная инцидентность (%±SE)			
	МПД	ОЛГМ	МПД + ОЛГМ	Летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения
<b>Возрастная группа (лет)</b>				
23–55, n=261	16,9±2,3	5,8±1,5	8,5±1,7	5,0±1,4 <sup>#</sup>
56–65, n=318	18,0±2,2	11,0±1,8	7,6±1,5	8,2±1,5
66–75, n=345	15,7±2,0	12,2±1,8	5,2±1,2	16,2±2,0
75+, n=156	17,3±3,0	9,0±2,3	5,8±1,9	29,5±3,7
p <sub>Грея</sub>	0,982	0,072	0,133	<0,001
<b>Пол</b>				
Женский, n=433	18,5±1,9	8,5±1,3	5,8±1,1	9,5±1,4
Мужской, n=647	15,8±1,4	10,7±1,2	7,4±1,0	15,4±1,4
p <sub>Грея</sub>	0,382	0,077	0,245	0,044

Примечание: <sup>#</sup> статистически значимые различия при post-hoc-сравнениях между всеми группами.

**Таблица 4**

**5-летняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка и случаев летальности, не связанной с прогрессированием опухолевого процесса, в группах с различной локализацией опухоли, макроскопической формой роста, местной распространенностью опухолевого процесса (pT, pN), степенью дифференцировки первичной опухоли**

**Table 4**

**5-year cumulative incidence of variants of gastric cancer progression and cases of mortality unrelated to the progression of the tumor process in groups with different tumor localization, macroscopic form of growth, local prevalence of the tumor process (pT, pN), degree of differentiation of the primary tumor**

Анализируемый признак, n	5-летняя кумулятивная инцидентность (%±SE)			
	МПД	ОЛГМ	МПД + ОЛГМ	Летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения
<b>Локализация опухоли в желудке</b>				
C16.0+C16.1+C16.2=C16.8 (субтотальное поражение – проксимальная локализация опухоли), n=60	18,3±5,1	18,3±5,1 <sup>*</sup>	5,0±2,8	15±4,7
C16.2, n=350	14,9±1,9	8,0±1,5	6,9±1,4	14,6±1,9
C16.3, C16.4, n=431	12,3±1,6	8,2±1,3	5,6±1,1	12,6±1,6
C16.2+C16.3=C16.8, C16.3+C16.4=C16.8 (субтотальное поражение – дистальная локализация опухоли), n=239	27,6±2,9 <sup>#</sup>	13,4±2,2	9,2±1,9	10,9±2
p <sub>Грея</sub>	<0,001	0,016	0,407	0,292

Окончание таблицы 4

Анализируемый признак, n	5-летняя кумулятивная инцидентность (%±SE)			
	МПД	ОЛГМ	МПД + ОЛГМ	Летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения
<b>Макроскопическая форма роста опухоли</b>				
Блюдцеобразная, n=285	6,7±1,5 <sup>##,**</sup>	4,9±1,3 <sup>**</sup>	2,5±0,9 <sup>##,**</sup>	9,8±1,8
Полиповидная, n=32	3,1±3,1 <sup>†</sup>	3,1±3,1	0	12,5±5,9
Диффузно-инфильтративная, n=259	17,0±2,3	8,9±1,8	7,3±1,6	16,6±2,3 <sup>‡</sup>
Инфильтративно-язвенная, n=504	23,5±1,9	13,6±1,5	9,4±1,3	13,0±1,5
p <sub>Грея</sub>	<0,001	0,020	0,003	0,010
<b>Глубина инвазии стенки желудка</b>				
pT1, n=438	1,4±0,6 <sup>###</sup>	4,6±1,0	2,5±0,7 <sup>††</sup>	14,6±1,7 <sup>††</sup>
pT2, n=169	20,2±3,1 <sup>§</sup>	13,1±2,6 <sup>§</sup>	6,6±1,9	10,1±2,3
pT3, n=381	29,1±2,3	13,9±1,8	11,5±1,6	11,8±1,7
pT4, n=92	34,0±5,0	12,1±3,5	7,7±2,8	15,3±3,8
p <sub>Грея</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	0,002
<b>Степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора</b>				
pN0, n=584	9,1±1,2 <sup>а</sup>	4,6±0,9 <sup>а</sup>	2,7±0,7 <sup>""</sup>	13,0±1,4
pN1, n=206	22,0±2,9 <sup>м</sup>	13,2±2,4 <sup>м</sup>	4,4±1,4 <sup>м, "</sup>	8,8±2,0
pN2, n=138	22,5±3,6	13,8±3,0	13,8±3,0	18,8±3,3
pN3, n=152	34,9±3,9	21,7±3,4	19,1±3,2	13,2±2,8
p <sub>Грея</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	0,11
<b>Степень дифференцировки аденокарциномы</b>				
Когезивная, low grade, n=467	10,5±1,4	9,4±1,4	5,4±1,0	15,0±1,7
Некогезивная, high grade, n=613	21,7±1,7	10,1±1,2	7,8±1,1	11,4±1,3
p <sub>Грея</sub>	<0,001	0,754	0,05	<0,001

Примечания:

статистически значимые различия при post-hoc-сравнениях:

\* между группой субтотального поражения при дистальной локализации опухоли (без вовлечения проксимальных отделов желудка), и группой с локализацией опухоли в дистальном отделе желудка (без субтотального поражения – C16.3, C16.4), и группой с локализацией опухоли в теле желудка (C16.2);

\* между группой субтотального поражения при проксимальной локализации опухоли (без вовлечения дистальных отделов желудка) и группой с локализацией опухоли в теле желудка (C16.2);

## между группами с блюдцеобразным и диффузно-инфильтративным ростом опухоли;

\*\* между группами с блюдцеобразным и инфильтративно-язвенным ростом опухоли;

† между группами с полиповидным и инфильтративно-язвенным ростом опухоли;

‡ между группами с диффузно-инфильтративным и инфильтративно-язвенным ростом опухоли;

### между группой pT1 и остальными;

§ между группой pT2 и группами pT3 и pT4;

§ между группой pT1 и группами pT2 и pT3;

†† между группой pT1 и группой pT3;

а между группой pN0 и остальными;

м группой pN1 и группами pN2 и pN3;

"" группами pN0 и pN2, pN0 и pN3;

" группами pN1 и pN2, pN1 и pN3.



групп [21]. С другой стороны, можно заключить, что возраст пациентов обязательно должен быть принят во внимание при прогнозировании МПД.

Анализ конкурирующих рисков продемонстрировал превалирование совокупной КИ летальных исходов от неонкологической патологии и осложнений лечения у мужчин в сравнении с женщинами ( $p=0,044$ ) при сопоставимой КИ различных вариантов прогрессирования РЖ (табл. 3), что объясняет отсутствие гендерных различий в показателях выживаемости – СВ, ВСП, ВСД, упомянутых в табл. 1.

Представленные в табл. 3 результаты несколько не согласуются с ранее опубликованными работами, свидетельствующими о худших отдаленных результатах лечения у лиц женского пола, в сравнении с лицами мужского, что, по мнению авторов, обусловлено более частым развитием МПД у женщин [13, 22]. В данном исследовании отмечено некоторое превалирование КИ МПД у женщин в сравнении с мужчинами, хотя и без статистически значимых различий ( $p=0,382$ ), что согласуется с результатами вышеупомянутых исследований. В то же время совокупная КИ летальных исходов от неонкологической патологии и осложнений лечения в рассматриваемой когорте оказалась выше ( $p=0,044$ ), что и обусловило снижение ОБ у лиц мужского пола в сравнении с женским –  $52,8\pm 2,0\%$  и  $60,7\pm 2,3\%$  ( $p=0,003$ ). Вместе с тем в рассматриваемой когорте отмечено отсутствие гендерной специфичности в КИ случаев прогрессирования, включая его отдельные варианты (табл. 3). На отсутствие взаимосвязи МПД с полом ранее указывали Ji L. et al. (2020) [23], что согласуется с результатами данного исследования и определяет нецелесообразность учета гендерной принадлежности при прогнозировании МПД.

Анализ влияния локализации, макроскопической формы роста опухоли, степени ее дифференцировки, а также местной распространенности опухолевого процесса на КИ рассматриваемых конкурирующих событий позволил определить КИ МПД (в изолированном варианте) как превалирующий вариант прогрессирования РЖ в сравнении с другими его вариантами (табл. 4).

Наибольшие значения КИ МПД были отмечены:

- 1) у пациентов с субтотальным поражением желудка при дистальной локализации опухоли, что ранее было продемонстрировано, но при проксимальной локализации опухоли [16, 24];
- 2) при инфильтративных макроскопических формах роста опухоли; возможно, именно превалированием МПД в структуре прогрессирования инфильтративных форм РЖ, а также более высокой частотой случаев прогрессирования опухолевого процесса в любом из рассматриваемых вариантов (в сравнении с неинфильтративными формами РЖ) объясняются более низкие показатели выживаемости, упомянутые в ряде исследований [3, 24];
- 3) с увеличением pT и pN, что хотя и подтверждается целым рядом исследований [17, 18, 25, 26], но тем не менее не имеет однозначной оценки в современной литературе [13, 23];
- 4) при неогезивных вариантах аденокарциномы, что, несмотря на кажущуюся очевидность, не имеет однозначной трактовки в литературе [26, 27].

Наличие перечисленных выше признаков хотя и определяет превалирование КИ МПД в структуре прогрессирования РЖ, но не исключает ее развития при их

отсутствии, определяя лишь более низкую ее вероятность, что наглядно продемонстрировано в табл. 4. Ниже приведена оценка сопряженности ряда потенциальных предикторов МПД с глубиной инвазии первичной опухолью стенки желудка pT (табл. 5) и степенью метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов pN (табл. 6).

Установлено, что распределение числовых значений категории pT и pN в пределах рассматриваемой выборки радикально оперированных пациентов не носит случайный характер и определенные значения рассматриваемых категорий сопряжены с рассмотренными выше характеристиками опухолевого процесса (табл. 5, 6). Так, определенные значения категории pT, характеризующие глубину инвазии стенки желудка, сопряжены:

- 1) с гистологическим вариантом аденокарциномы – чаще отмечено поражение стенки желудка, соответствующее pT3-4 при некогезивном варианте аденокарциномы, в то время как pT1-2 – при когезивном;
- 2) макроскопической формой роста опухоли – чаще отмечено поражение стенки желудка, соответствующее pT3-4, при инфильтративных формах РЖ;

**Таблица 5**  
**Оценка сопряженности глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT) с локализацией опухоли в желудке, макроскопической формой роста, степенью дифференцировки**  
**Table 5**  
**Assessment of the conjugacy of the depth of invasion by the primary tumor of the stomach wall (pT) with the localization of the tumor in the stomach, the macroscopic form of growth, the degree of differentiation**

Анализируемый признак	Частота различной глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка, n (%)					p
	pT1	pT2	pT3	T4a	T4b	
Локализация опухоли в желудке						
C16.0, C16.0+C16.1+C16.2=C16.8 (субтотальное поражение – проксимальная локализация опухоли)	8 (3,5)	10 (4,8)	11 (6,5)	26 (6,8)	5 (5,4)	<0,001
C16.2	72 (31,2)	75 (36,2)	62 (36,7)	120 (31,5)	21 (22,8)	
C16.3, C16.4	130 (56,3)	89 (43,0)	57 (33,7)	127 (33,3)	28 (30,4)	
C16.2+C16.3, C16.3+C16.4=C16.8 (субтотальное поражение – дистальная локализация опухоли)	21 (9,1)	33 (15,9)	39 (23,1)	108 (28,3)	38 (41,3)	
Макроскопическая форма роста первичной опухоли						
Блюдцеобразная	80 (34,6)	73 (35,3)	37 (21,9)	76 (19,9)	19 (20,7)	<0,001
Полиповидная	15 (6,5)	10 (4,8)	6 (3,6)	1 (0,3)	0	
Диффузно-инфильтративная	65 (28,1)	48 (23,2)	36 (21,3)	89 (23,4)	21 (22,8)	
Инфильтративно-язвенная	71 (30,7)	76 (36,7)	90 (53,3)	215 (56,4)	52 (56,5)	
Степень дифференцировки аденокарциномы						
Когезивная, low grade, n=467	139 (60,2)	110 (53,1)	76 (45,0)	118 (31,0)	24 (26,1)	<0,001
Некогезивная, high grade, n=613	92 (39,8)	97 (46,9)	93 (55,0)	263 (69,0)	68 (73,9)	



Таблица 6

**Оценка сопряженности глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT) с локализацией опухоли в желудке, макроскопической формой роста, степенью дифференцировки**  
**Table 6**

**Assessment of the conjugacy of the depth of invasion by the primary tumor of the stomach wall (pT) with the localization of the tumor in the stomach, the macroscopic form of growth, the degree of differentiation**

Анализируемый признак	Частота метастазов в регионарных лимфоузлах, n (%)				p
	pN0	pN1	pN2	pN3	
Локализация опухоли в желудке					
C16.0, C16.0+C16.1+C16.2=C16.8 (субтотальное поражение – проксимальная локализация опухоли)	26 (4,5)	15 (7,3)	8 (5,8)	8 (5,8)	<0,001
C16.2	203 (34,8)	69 (33,5)	41 (29,7)	41 (29,7)	
C16.3, C16.4	256 (43,8)	80 (38,8)	50 (36,2)	50 (36,2)	
C16.2+C16.3, C16.3+C16.4=C16.8 (субтотальное поражение – дистальная локализация опухоли)	99 (17,0)	42 (20,4)	39 (28,3)	39 (28,3)	
Макроскопическая форма роста первичной опухоли					
Блюдцеобразная	183 (31,3)	111 (53,9)	24 (17,4)	24 (15,8)	<0,001
Полиповидная	27 (4,6)	4 (26,2)	2 (1,4)	0	
Диффузно-инфильтративная	143 (24,5)	3 (1,5)	28 (20,3)	44 (28,9)	
Инфильтративно-язвенная	231 (39,6)	44 (21,4)	84 (60,9)	84 (55,3)	
Степень дифференцировки аденокарциномы					
Когезивная, low grade	294 (50,3)	5 (46,1)	43 (31,2)	35 (23,0)	<0,001
Некогезивная, high grade	290 (49,7)	111 (53,9)	95 (68,8)	117 (77,0)	
Глубина инвазии стенки желудка					
pT1	203 (34,8)	22 (10,7)	6 (4,3)	0	<0,001
pT2	146 (25,0)	44 (21,4)	13 (9,4)	4 (2,6)	
pT3	78 (13,4)	45 (21,8)	32 (23,2)	14 (9,2)	
pT4a	124 (21,2)	72 (35,0)	71 (51,4)	114 (75,0)	
pT4b	33 (5,7)	23 (11,2)	16 (11,6)	(13,2)	

- 3) локализацией опухоли в желудке – более половины случаев, соответствующих pT3-4, отмечено при локализации опухоли в теле желудка, дистальных отделах, а также при субтотальном поражении той же локализации;
- 4) глубиной инвазии первичной опухолью стенки желудка.

В то же время степень дифференцировки аденокарциномы, макроскопический вариант роста первичной опухоли и локализация у ряда пациентов сочетаются с менее распространенной инвазией первичной опухоли в пределах стенки желудка, что, вероятно, определяет меньший риск развития МПД, но не исключает возможности развития ее после радикального хирургического лечения. Последнее позволяет заключить, что категория pT, отражающая глубину инвазии первичной опухолью стенки желудка, достоверно не отражает прогноз развития МПД у радикально оперированных пациентов: 1) по причине влияния на вероятность развития МПД других

факторов, таких как объем проведенного лечения, клинко-морфологические особенности опухолевого процесса и т. д.; 2) из-за возможности наличия других путей миграции опухолевых клеток в свободной брюшной полости в условиях отсутствия возможности эксфолиации опухолевых клеток с поверхности серозной оболочки (у пациентов с pT2-3) и при наличии метастатического поражения регионарного лимфоколлектора. В связи с изложенным выше, использование категории pT при прогнозировании МПД требует обязательного учета других потенциальных предикторов канцероматоза, сопряженных с глубиной инвазии первичной опухолью стенки желудка.

Так же как и для категории pT, для категории pN установлено, что распределение ее числовых значений в пределах рассматриваемой выборки радикально оперированных пациентов не носит случайный характер и сопряжено с определенными значениями рассмотренных выше характеристик опухолевого процесса:

- 1) с гистологическим вариантом аденокарциномы и макроскопической формой роста опухоли – случаи pN2-3 чаще встречались при инфильтративных формах рака и при неогезивной аденокарциноме, в то время как pN0-1 – при экзофитных опухолях и при когезивной карциноме;
- 2) макроскопической формой роста опухоли – чаще массивное метастатическое поражение регионарных лимфоколлекторов (pN2-3) отмечено при инфильтративных формах роста опухоли;
- 3) локализацией опухоли в желудке – более половины случаев массивного метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов с наличием метастазов в 3 и более регионарных лимфоузлах были отмечены при локализации опухоли в теле желудка, дистальных его отделах и при субтотальном поражении той же локализации.

Так же как и для категории pT, имели место случаи сочетания комбинации pN0 с любой локализацией первичной опухоли и неблагоприятными гистологическими и макроскопическими вариантами РЖ, что определяет возможность развития прогрессирования в виде МПД у данной категории пациентов.

Таким образом, применение для прогнозирования числовых значений категории pN требует обязательного учета других предикторов МПД, сопряженных с данной категорией, что подчеркивает целесообразность комплексного подхода при прогнозировании МПД.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционный для онкологических исследований анализ показателей выживаемости свидетельствует о недостаточной его информативности для уточнения вклада отдельных факторов, характеризующих клинко-морфологические особенности опухолевого процесса, а также использованные варианты противоопухолевого лечения, в структуру прогрессирования РЖ, включая отдельные его варианты (например, метастатическая перитонеальная диссеминация). Достаточно упомянуть, что при расчете показателей выживаемости учитываются случаи летальности, связанные с основным заболеванием (в данном случае связанные с РЖ) без учета характера прогрессирования (конкретных его вариантов), а при расчете ОВ – также и случаи летальности, обусловленные неонкологической патологией и осложнениями лечения. Данный подход не позволяет судить о вкладе в прогноз клинического течения РЖ



как конкретных вариантов прогрессирования опухолевого процесса, так и других неблагоприятных событий, а именно: летальных исходов от осложнений лечения и летальных исходов от неонкологической патологии. Более информативной в этом отношении представляется оценка кумулятивной инцидентности конкурирующих событий, в качестве которых могут выступать конкретные варианты прогрессирования опухолевого процесса при РЖ, а также случаи летальности, не связанные с РЖ. Возникновение конкурирующих событий в течение периода после завершения радикального лечения РЖ является практически неизбежным и определяется как биологическими особенностями рака желудка и характером проводимого противоопухолевого лечения, так и имеющейся у пациента сопутствующей патологией. Альтернативным вариантом течения послеоперационного периода является отсутствие развития каждого из вышеперечисленных событий, что также учитывается при проведении анализа конкурирующих рисков.

Учитывая, что значительный удельный вес в структуре прогрессирования РЖ составляет МПД, существенно ухудшающая в случае своего развития прогноз заболевания, принципиальным является разграничение всех клинических ситуаций, которые могут быть отнесены к понятию «прогрессирование РЖ», на варианты с формированием МПД в изолированном варианте или в комбинации с отдаленными метастазами других локализаций (как наиболее прогностически неблагоприятные варианты прогрессирования РЖ) и варианты с развитием других отдаленных лимфогенных и/или гематогенных метастазов. Кроме этого, при анализе влияния клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и характера проводимого противоопухолевого лечения на его результаты целесообразно «исключить» влияние случаев летальности от сопутствующих (т. е. неонкологических) заболеваний и случаев летальности от хирургических осложнений по следующим причинам: 1) сопутствующая патология не имеет отношения к течению основного заболевания (в данном случае – рака желудка), тем не менее в случае своей декомпенсации данная патология может приобретать характер конкурирующей, негативно влияя на рассчитываемые показатели общей выживаемости; 2) развитие летального исхода от осложнений противоопухолевого лечения не связано с клиническим течением рака желудка и не позволяет оценить эффективность противоопухолевого лечения в случае его проведения.

Результаты проведенного исследования позволили определить кумулятивную инцидентность различных вариантов прогрессирования РЖ, определив более точную картину факторов, определяющих вероятность одного из вариантов метастазирования РЖ – перитонеальной диссеминации. Кроме этого, благодаря использованному анализу конкурирующих рисков случаи прогрессирования опухолевого процесса были отделены от летальности, не связанной с основным заболеванием (в данном случае с РЖ), т. е. от случаев летальности, обусловленных сопутствующей патологией и осложнениями лечения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ни один из рассмотренных выше факторов, характеризующих местную распространенность опухолевого процесса, а также пол и возраст пациентов не являются определяющими при развитии конкретного варианта прогрессирования РЖ, что обуславливает необходимость комплексного их учета при прогнозировании в дополнение к наиболее часто используемым при оценке вероятности МПД категориям pT и pN.



## ■ ВЫВОДЫ

1. Общепринятый подход с оценкой показателей выживаемости не позволяет определить влияние рассматриваемых признаков на характер прогрессирования опухолевого процесса, что обуславливает целесообразность использования подхода на основании оценки кумулятивной инцидентности конкурирующих событий, в качестве которых для местнораспространенного рака желудка могут выступать метакхронная перитонеальная диссеминация и/или ее комбинация с отдаленными лимфогематогенными метастазами, отдаленные лимфогематогенные метастазы, летальные исходы от осложнений лечения и летальные исходы от сопутствующей патологии.
2. Пол и возраст не оказывают влияния на отдаленные результаты лечения рака желудка, включая показатели 5-летней выживаемости (СВ, ВСП, ВСД) и кумулятивной инцидентности МПД, в том числе и при сочетании ее с ОЛГМ.
3. 5-летняя кумулятивная инцидентность метакхронной перитонеальной диссеминации при изолированном развитии данного варианта отдаленного метастазирования превалирует: 1) при субтотальном поражении – в случае дистальной локализации опухоли в сравнении с аналогичной распространенностью поражения желудка при проксимальной локализации опухоли, а также при локализации опухоли в теле и дистальном отделе желудка –  $27,6 \pm 2,9\%$  ( $p < 0,001$ ); 2) инфильтративных формах роста опухоли (инфильтративно-язвенная –  $23,5 \pm 1,9\%$ ; диффузно-инфильтративная –  $17,0 \pm 2,3\%$ ) в сравнении с экзофитными (блюдцеобразная –  $6,7 \pm 1,5\%$ ; полиповидная –  $3,1 \pm 3,1\%$ ) –  $p < 0,001$ ; 3) инвазии первичной опухолью стенки желудка глубже подслизистого слоя – pT2 ( $20,2 \pm 3,1\%$ ), pT3 ( $29,1 \pm 2,3\%$ ), pT4 ( $34,0 \pm 5,0\%$ ) в сравнении с pT1 ( $1,4 \pm 0,6\%$ ) –  $p < 0,001$ ; 4) метастатическом поражении регионарных лимфоколлекторов любой степени – pN1 ( $22,0 \pm 2,9\%$ ), pN2 ( $22,5 \pm 3,6\%$ ), pN3 ( $34,9 \pm 3,9\%$ ) в сравнении с pN0 ( $9,1 \pm 1,2\%$ ) –  $p < 0,001$ ; 5) некогезивной аденокарциноме ( $21,7 \pm 1,7\%$ ) в сравнении с когезивной ( $10,5 \pm 1,4\%$ ) –  $p < 0,001$ .
4. При сочетании метакхронной перитонеальной диссеминации с другими отдаленными метастазами 5-летняя КИ данной комбинации превалировала над аналогичным вариантом прогрессирования: 1) при инфильтративных формах роста опухоли (инфильтративно-язвенная –  $9,4 \pm 1,3\%$ ; диффузно-инфильтративная –  $7,3 \pm 1,6\%$ ) в сравнении с экзофитными (блюдцеобразная –  $2,5 \pm 0,9\%$ ; полиповидная – 0) –  $p < 0,003$ ; 2) инвазии первичной опухолью стенки желудка глубже подслизистого слоя – pT2 ( $6,6 \pm 1,9\%$ ), pT3 ( $11,5 \pm 1,6\%$ ), pT4 ( $7,7 \pm 2,8\%$ ) в сравнении с pT1 ( $2,5 \pm 0,7\%$ ) –  $p < 0,001$ ; 3) метастатическом поражении регионарных лимфоколлекторов любой степени – pN1 ( $4,4 \pm 1,4\%$ ), pN2 ( $13,8 \pm 3,0\%$ ), pN3 ( $34,9 \pm 3,9\%$ ) в сравнении с pN0 ( $2,7 \pm 0,7\%$ ) –  $p < 0,001$ ; 4) некогезивной аденокарциноме ( $7,8 \pm 1,1\%$ ) в сравнении с когезивной ( $5,4 \pm 1,0\%$ ) –  $p = 0,05$ .
5. Распределение числовых значений категорий pT и pN в когорте радикально оперированных пациентов не носит случайный характер и сопряжено с гистологическим вариантом аденокарциномы, макроскопической формой роста опухоли, локализацией опухоли в желудке ( $p < 0,001$ ), что не исключает развития метакхронной перитонеальной диссеминации при любых комбинациях числовых значений pT и pN, а также при различных гистологических вариантах, макроскопических формах роста и локализациях опухоли в желудке.



## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Caspers I.A. Risk factors for metachronous isolated peritoneal metastasis after preoperative chemotherapy and potentially curative gastric cancer resection: results from the CRITICS trial. *Cancers*. 2021;13(18).
2. Wu F, Shi C, Wu R, Huang Z, Chen Q. Peritoneal recurrence in gastric cancer following curative resection can be predicted by postoperative but not preoperative biomarkers: a single-institution study of 320 cases. *Oncotarget*. 2017 May 8;8(44):78120–78132. doi: 10.18632/oncotarget.17696
3. Agnes A, Biondi A, Persiani R, Laurino A, Reddavid R, De Giuli M, Sicoli F, Cananzi F, De Pascale S, Fumagalli U, Galli F, Rausei S, Lorenzon L, D'Ugo D. Development of the PERI-Gastric (Peritoneal Recurrence Index) and PERI-Gram (Peritoneal Recurrence Index NomoGRAM) for predicting the risk of metachronous peritoneal carcinomatosis after gastrectomy with curative intent for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2022 May;25(3):629–639. doi: 10.1007/s10120-021-01268-4
4. de Bree E, Koops W, Kröger R, van Ruth S, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J Surg Oncol*. 2004 May 1;86(2):64–73. doi: 10.1002/jso.20049
5. Koh JL, Yan TD, Glenn D, et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:327–33.
6. Chen X, Chen S, Wang X, Nie R, Chen D, Xiang J, Lin Y, Chen Y, Peng J. Analysis and external validation of a nomogram to predict peritoneal dissemination in gastric cancer. *Chin J Cancer Res*. 2020 Apr;32(2):197–207. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.07
7. Japanese gastric cancer association Japanese classification of gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):101–112.
8. Averkin Yu.I., et al. *Algorithms for the diagnosis and treatment of patients with malignant neoplasms*. Sukonko O.G., Krasnogo S.A., eds. Minsk; 2012. 508 p.
9. Fine J.P., Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J. of the Amer. Stat. Assoc.* 1999;94(446):496–509.
10. Kuk D., Varadhan R. Model selection in competing risks regression. *Stat. Med.* 2013;32(18):3077–3088.
11. Gray B. Subdistribution analysis of competing risks. R package version 2.2-7. 2014. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=cprsk> (accessed 14.06.2023).
12. Kuznetsova A., Bruun Brockhoff P., Haubo Bojesen Christensen R. lmerTest: tests in linear mixed effects models. R package version 2.0-29. 2015. Available at: <http://CRAN.R-project.org/package=lmerTest> (accessed 10.06.2023).
13. Arita T., et al. Increase in peritoneal recurrence induced by intraoperative hemorrhage in gastrectomy. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(3):758–764.
14. Blackham A.U., et al. Is linitis plastica a contraindication for surgical resection: a multi-institution study of the U.S. gastric cancer collaborative. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(4):1203–1211.
15. Deng J., et al. Tumor size as a recommendable variable for accuracy of the prognostic prediction of gastric cancer: a retrospective analysis of 1,521 patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(2):565–572.
16. Ji L., Selleck M.J., Morgan J.W., et al. Gastric Cancer Peritoneal Carcinomatosis Risk Score. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:240–247. Available at: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07624-0>.
17. Gholami S., Janson L., Worhunsky D.J. Number of lymph nodes removed and survival after gastric cancer resection: an analysis from the US gastric cancer collaborative. *J. of the Amer. College Surgeons*. 2015;221(2):291–299.
18. Shimada S., et al. Proposal of simple, optimal and practical operative algorithm for gastric cancer. *Edorium J. of Gastrointestinal Surgery*. 2017;4:23–27.
19. Voron T., Messenger M., Duhamel A., et al. Is signet-ring cell carcinoma a specific entity among gastric cancers? *Gastric Cancer*. 2016;19:1027–1040. doi: 10.1007/s10120-015-0564-2
20. Li C., Kim S., Lai J.F., Hyung W.J., Choi W.H., Choi S.H., et al. Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Oncology*. 2007;72:64–8.
21. Fucs C.S., et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma using doxorubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CFT group trial CALGB 80101. *J. of Clinical Oncology*. 2011;29(15):4003–4016.
22. Park J.-M., et al. pN3M0 gastric cancer: the category that allows the sub-classification of stage-IV gastric cancer (IVa and IVb). *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14(9):2535–2542.
23. Thomassen I., van Gestel Y.R., van Ramshorst B., et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival, and risk factors. *Int J Cancer*. 2014;134:622–8.
24. Ji L., Selleck M.J., Morgan J.W., et al. Gastric Cancer Peritoneal Carcinomatosis Risk Score. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:240–247. doi: 10.1245/s10434-019-07624-0
25. Petrelli F., et al. Prognostic role of primary tumor location in non-metastatic gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of 50 studies. *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(9):2655–2668.
26. Revtovich M.Yu. The results of radical surgical treatment of stomach cancer. *Innovative technologies in medicine*. 2018;6(1):46–58.
27. Suh M., Song S., Cho H.N., et al. Trends in participation rates for the national cancer screening program in Korea, 2002–2012. *Cancer Res Treat*. 2017;49:798–806.



Иванов С.А.<sup>1</sup>✉, Ачинович С.Л.<sup>2</sup>, Иванова О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский областной клинический онкологический диспансер, Гомель, Беларусь

## Пятилетние результаты лечения рака кожи носа различными методами

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Иванов С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста, редактирование; Ачинович С.Л. – сбор материала, статистическая обработка данных, обсуждение данных; Иванова О.В. – сбор материала, анализ полученных данных.

**Финансирование:** финансовой поддержки в виде грантов, оборудования со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Подана: 10.08.2023

Принята: 15.09.2023

Контакты: srgivgm@rambler.ru, ser.achinowitch2017@yandex.ru

### Резюме

**Цель.** Проанализировать результаты лечения рака кожи носа при использовании различных методов.

**Материалы и методы.** Исследованы данные 5-летнего послелечебного контроля 791 пациента с неметастатическим раком кожи носа. Выполнено сравнение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в зависимости от метода лечения: лучевая терапия (группа 1), хирургическое лечение (группа 2), деструкция опухоли (группа 3). Результаты лечения оценивали с использованием метода Каплана – Мейера. Сравнение выживаемости в двух группах производилось с помощью критерия log-rank, в трех – с помощью критерия  $\chi^2$ .

**Результаты.** Уровень 5-летней ВБП после лучевой терапии составил 90,5% (стандартная ошибка (SE) 2,6%), после хирургического лечения – 95,7% (SE 1,1%), после деструкции опухоли – 84,8% (SE 2,0%). Показатель ВБП в группе 2 был статистически значимо выше, чем в группе 1 ( $p_{\text{Log-Rank}}=0,030$ ) и группе 3 ( $p_{\text{Log-Rank}}<0,001$ ). ВБП в группе 1 и 2 не имела статистически значимого различия ( $p_{\text{Log-Rank}}=0,131$ ). В группе пациентов, которым проводилось хирургическое лечение, распределение клинических и морфологических параметров опухоли было менее благоприятным по сравнению с каждой из других групп. Те же параметры были сопоставимыми в группах лучевой терапии и деструкции опухоли. Не было выявлено статистически значимого различия в ВБП при различных вариантах хирургического лечения: простое закрытие раны, пластическое замещение дефекта собственными тканями пациента, пластическое замещение с использованием хрящевого аллографта ( $p=0,743$ ).

**Заключение.** Хирургическое лечение рака кожи носа показало более высокую эффективность по сравнению с лучевой терапией и деструкцией опухоли. Не обнаружено статистически значимого различия в ВБП при выполнении простого иссечения опухоли по сравнению с выполнением реконструкции носа как только аутоотканями, так и с использованием аллогенного хряща.



**Ключевые слова:** рак кожи носа, хирургическое лечение рака кожи, лучевая терапия рака кожи, выживаемость без прогрессирования, локальный рецидив рака кожи

Ivanou S.<sup>1</sup>, Achinovich S.<sup>2</sup>, Ivanova V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup> Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Belarus

## 5-Year Outcomes after Treatment for Nasal Skin Cancer Using Various Methods

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Ivanou S. – development of the concept and design of the study, analysis of the data obtained, statistical data processing, text preparation, editing; Achinovich S. – collection of material, statistical data processing, discussion of data; Ivanova V. – collection of material, analysis of the data obtained.

**Funding:** the authors did not receive financial support in the form of grants, equipment from drug manufacturing companies.

Submitted: 10.08.2023

Accepted: 15.09.2023

Contacts: srgivgm@rambler.ru, ser.achinowitch2017@yandex.ru

### Abstract

**Purpose.** To analyze the results of treatment of nasal skin cancer using various methods.

**Materials and methods.** The data of 5-year post-treatment follow-up of 791 patients with non-metastatic skin cancer of the nose were studied. Progression free survival (PFS) was compared depending on the treatment method: radiation therapy (group 1), surgical treatment (group 2), tumor destruction (group 3). Treatment outcomes were evaluated using the Kaplan – Meier method. Survival was compared in two groups using the log-rank test, and in three groups, using the  $\chi^2$  test.

**Results.** The level of 5-year PFS after radiation therapy was 90.5% (standard error (SE) 2.6%), after surgical treatment – 95.7% (SE 1.1%), after tumor destruction – 84.8% (SE 2.0%). The PFS in group 2 was statistically significantly higher than in group 1 ( $p_{\text{Log-Rank}}=0.030$ ) and group 3 ( $p_{\text{Log-Rank}}<0.001$ ). PFS in groups 1 and 2 did not show a statistically significant difference ( $p_{\text{Log-Rank}}=0.131$ ). The distribution of clinical and morphological parameters of the tumor was less favorable in the group of patients who underwent surgical treatment, comparing to each of the other groups. The same parameters were comparable in the radiation therapy and tumor destruction groups. There was no statistically significant difference in PFS depending on surgical option: simple wound closure, defect reconstruction with the autologous tissue, reconstruction using a cartilage allograft ( $p=0.743$ ).

**Conclusion.** Surgical treatment of skin cancer of the nose showed a higher efficiency than radiation therapy ( $p=0.030$ ) and tumor destruction ( $p_{\text{Log-Rank}}<0.001$ ). PFS in nasal skin cancer does not depend on surgical option for wound closure.

**Keywords:** skin cancer of the nose, surgical treatment of skin cancer, radiation therapy for skin cancer, progression free survival, local recurrence of skin cancer

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Рак кожи (РК) – одно из наиболее частых злокачественных новообразований в Беларуси. Доля РК в структуре онкологической заболеваемости составляет около 10%, ежегодно регистрируется более 5000 новых случаев заболевания [1].

Самые частые гистологические варианты РК: базальноклеточный рак (БКР), который составляет до 80% случаев, реже встречается плоскоклеточный рак (ПКР) – до 20% [2]. Заболевание выявляют в I–II стадии более чем в 97% случаев [1]. Типичное клиническое течение РК характеризуется медленным локальным распространением с постепенным вовлечением субдермальных структур [3].

Первичная опухоль чаще всего поражает кожу открытых частей тела [4]. В пределах лица новообразование локализуется в области наружного носа (НН) в 20–30% случаев [5]. НН относится к зоне высокого риска РК [6]. Это связано с близким расположением экстрадермальных структур в этой анатомической части, а также частым несоответствием визуальной и реальной границы опухоли. Имеются определенные сложности в лечении карцином НН: регистрируемая частота локальных рецидивов и случаев неполного удаления РК НН значительно выше по сравнению с другими локализациями [7]. Более высокий риск прогрессирования отмечается при ПКР, метатипичном раке, базально-плоскоклеточном раке, большем размере опухоли, экстрадермальном распространении, рецидиве после ранее проведенного облучения или операции [8]. Отношение смертности к заболеваемости при РК не превышает 1% [1], а НН характеризуется высокой косметической и функциональной значимостью. Это определяет актуальность как онкологической эффективности, так и обеспечения качества жизни после лечения [6, 9].

Клинические рекомендации NCCN, Российской Федерации, Республики Беларусь определяют хирургический метод как приоритетный для РК Н-зоны. При обычном иссечении необходимо отступить от видимых краев опухоли не менее 4–6 мм. Использование интраоперационного гистологического контроля краев отсечения позволяет уменьшить площадь удаляемой кожи [8].

Радикальное иссечение опухоли с горизонтальным размером 1,0 см приводит к образованию дефекта не менее 1,5–2,0 см. Устранение такого дефекта кожи НН требует выполнения пластического замещения более или менее сложным способом [6, 9]. В ряде случаев необходимо использовать имплантацию графтов, в том числе аллогенного хряща [9, 10].

Хирургический метод обеспечивает наименьшую частоту рецидивов: до 3–10% в зависимости от клинических параметров опухоли, причем гистологический контроль снижает этот показатель до 2–3% [11, 12]. В доступных публикациях не обнаружено данных о том, как влияет выполнение реконструкции на онкологическую эффективность лечения. Можно предполагать, что специалисты, владеющие широким арсеналом замещения дефектов НН, готовы к более радикальному иссечению карциномы сложной анатомической локализации. С другой стороны, неизвестно влияние аллогенных материалов на риск рецидива РК после имплантации.

Лучевая терапия (ЛТ) проводится в виде короткофокусной рентгенотерапии или контактной терапии для РК I–II стадии. ЛТ является методом выбора при высоком риске операции, отказе пациента от хирургического лечения, сложной анатомической локализации.



Возможно применение других локальных методов деструкции опухоли (ДО): лазерная вапоризация, криохирургия, фотодинамическая терапия, а также локальная химиотерапия. Использование ДО ограничено в основном поверхностными опухолями до 0,5 см при невозможности более радикального лечения, частота рецидивов достигает 14–19% [11–13].

Таким образом, существует проблема выбора оптимального метода лечения РК НН. С одной стороны, хирургический метод более эффективен при РК независимо от локализации. Однако устранение пострезекционных дефектов НН даже 1,5–2,0 см является относительно сложной процедурой. С учетом изложенного, мы считаем целесообразным сравнить противоопухолевую эффективность различных методов лечения РК НН.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать результаты лечения рака кожи носа при использовании различных методов.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с верифицированным РК НН, которым проводилось лечение в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в 2014–2018 гг. Не были включены пациенты с недостаточной информацией о диагнозе, лечении и послелечебном контроле, а также умершие от других заболеваний в течение 36 месяцев после завершения лечения. Общее число пациентов составило 791, половое отношение: 227 мужчин, 564 женщины. Медианный возраст (Ме ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )) составил 71 (61; 71) год, минимальное значение – 29 лет, максимальное – 96 лет.

Для сравнительной оценки результатов пациенты были разделены на три группы в зависимости от метода лечения: группа 1 – ЛТ, группа 2 – хирургическое лечение (ХЛ), группа 3 – ДО (лазерная вапоризация и электрокоагуляция опухоли). Стратификация групп по основным демографическим и клиническим параметрам представлена в таблице. Сравнение номинальных признаков проводили по критерию  $\chi^2$ ,

### Распределение демографических, клинических и морфологических параметров в группах пациентов

#### Distribution of demographic, clinical and morphologic parameters in the patient groups

Критерий		Группа 1 (ЛТ), n=127	Группа 2 (ХЛ), n=328	Группа 3 (ДО), n=336	Значимость различия, p
Пол, М:Ж, число наблюдений		32:95	115:213	76:260	$p_{1-2}=0,044$ $p_{2-3}=0,558$ $p_{1-3}<0,001$
Возраст, Ме ( $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ), лет		73 (60; 80)	71 (63; 78)	71 (60; 78)	0,767
Вариант РК, число наблюдений	БКР	117 (91%)	280 (85%)	302 (90%)	$p_{1-2}=0,092$ $p_{2-3}=0,052$ $p_{1-3}=0,746$
	Другие	10 (9%)	48 (15%)	34 (10%)	
Т-стадия РК, число наблюдений	T <sub>1</sub>	109 (86%)	263 (80%)	333 (99%)	$p_{1-2}=0,686$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
	T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , рецидив	18 (14%)	65 (20%)	3 (1%)	

при множественных сравнениях использована поправка Бонферрони, уровень статистической значимости – 0,017.

Более высокая доля пациентов женского пола в группе 3 по сравнению с группой 1 может быть объяснена более частым выбором ДО для пациентов старших возрастных групп с учетом половозрастных особенностей белорусской популяции. Нет оснований полагать, что это различие могло повлиять на результаты лечения. Не отмечено статистически значимого различия в группах по возрасту и распределению гистологических вариантов РК.

У пациентов, которым проводилась ДО, зарегистрирована статистически значимо более низкая доля РК стадии  $T_2$ ,  $T_3$  и рецидивов по сравнению с группами ЛТ и ХЛ. Перечисленные клинические характеристики опухоли определяют более высокий риск локального рецидива. Таким образом, распределение по данному параметру в группе 3 было более благоприятным. Это соответствует принципу селекции пациентов для ДО как менее инвазивного метода лечения.

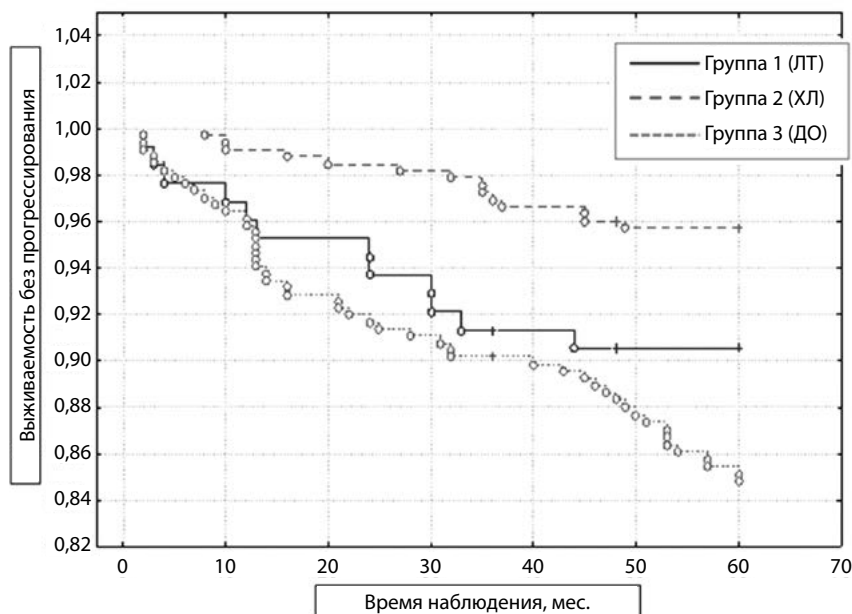
Изучали выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов в течение 5-летнего срока наблюдения с момента начала лечения. Статус пациента (конечная точка исследования, нет рецидива или рецидив) оценивали на момент достижения предельного срока наблюдения. Учитывая убывание пациентов в группах с течением времени, оценка выживаемости производилась с использованием метода Каплана – Мейера. Сравнение выживаемости в двух группах производилось с помощью критерия log-rank, в трех – с помощью критерия  $\chi^2$ . Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Дополнительно исследовали ВБП в зависимости от варианта закрытия дефекта после хирургического иссечения опухоли.

Было рассчитано медианное время развития рецидива в группах пациентов. Длительность наблюдения определялась как время в месяцах, прошедшее от начала наблюдения до момента, когда возник рецидив, или же до момента окончания исследования или исключения пациента из наблюдения, в зависимости от того, что наступит раньше. Пациенты цензурировались при потере контакта или окончании периода анализа выживаемости.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Были исследованы данные послелечебного контроля 791 пациента с РК НН. Рецидив РК НН в течение контрольного периода зарегистрирован в 76 случаях (9,6% от всего числа пациентов, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 7,4–11,8%). В группе 1 (ЛТ) рецидивы РК развились в 12 случаях (9,4%; 95% ДИ 3,6–15,2%), в группе 2 (ХЛ) – в 14 случаях (4,3%; 95% ДИ 1,8–6,8%), в группе 3 (ДО) – в 50 случаях (14,9%; 95% ДИ 10,8–19,0%). Более высокая частота рецидивов в группе 3 в определенной степени могла быть связана с недостаточно строгой селекцией пациентов для выполнения ДО. В то же время частота рецидивов РК после ЛТ и ХЛ находится на уровне показателей, публикуемых другими авторами.

Не было выявлено прогрессирования заболевания в виде регионарных или отдаленных метастазов, а также смерти пациентов, обусловленной основным заболеванием (РК). Медианное время выявления рецидива независимо от метода лечения составило 21 (19; 40) мес. Смерть от других заболеваний в интервале от 36 мес. до 60 мес. после завершения лечения наступила в 70 случаях (8,8%). Данные ВБП в группах пациентов представлены на рис. 1.

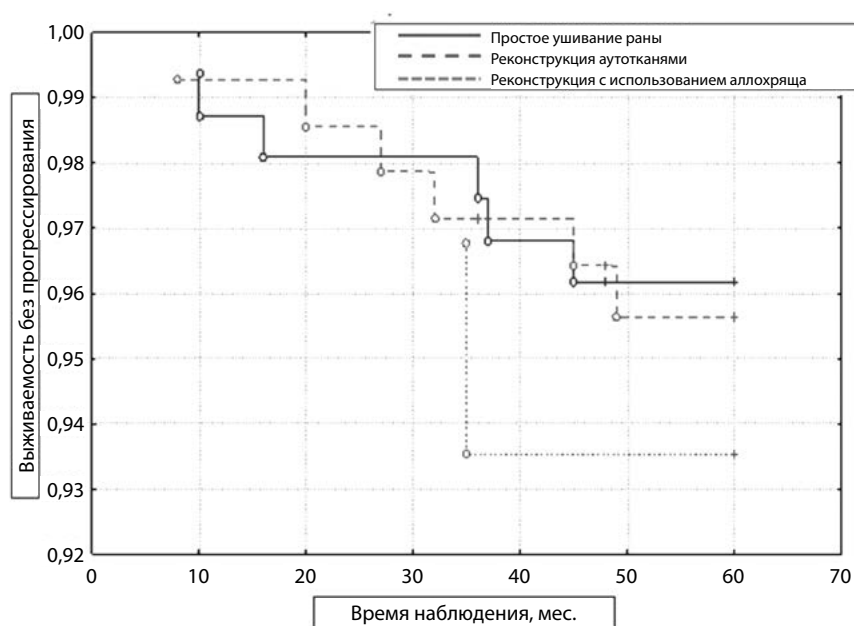


**Рис. 1. Кривые ВБП пациентов в зависимости от метода лечения**  
**Fig. 1. Progression free survival curves depending on treatment method**

Наиболее высокий уровень 5-летней ВБП зарегистрирован в группе 2 (ХЛ) – 95,7% (SE 1,1%). В группах 1 (ЛТ) и 3 (ДО) отмечены более низкие показатели: 90,5% (SE 2,6%) и 84,8% (SE 2,0%) соответственно. ВБП в группе 2 статистически значимо выше, чем в группе 1 ( $p_{\text{Log-Rank}}=0,030$ ). Эти группы имели сопоставимое распределение опухолей по морфологическим вариантам, а доля случаев с неблагоприятными клиническими характеристиками была выше в группе 2 (указано в таблице). Показатель ВБП в группе 2 (ХЛ) был статистически значимо выше, чем в группе 3 (ДО) –  $p_{\text{Log-Rank}} < 0,001$ . При этом как морфологические, так и клинические параметры опухоли были менее благоприятными в группе 2. Сравнение результатов лечения РК НН в группе 1 (ЛТ) и группе 3 (ДО) не показало статистически значимого различия ( $p_{\text{Log-Rank}}=0,131$ ). Следует отметить, что доля случаев с неблагоприятными клиническими параметрами опухоли в группе 1 была более высокой при сопоставимом распределении морфологических вариантов (указано в таблице).

Возникновение рецидива в исследуемой когорте пациентов зарегистрировано в сроки от 2 до 57 месяцев после завершения лечения. Медианное значение составило 21 (10; 40) мес. В группе 1 (ЛТ) этот показатель составил 13 (4; 30) мес., в группе 2 (ХЛ) – 32 (16; 37) мес., в группе 3 (ДО) – 20 (10; 46) мес. Доля наблюдений с развитием рецидива в течение первого года составила 42% в группе 1, 21% – в группе 2, 26% – в группе 3. Однако различие по времени развития рецидива РК в группах пациентов не является статистически значимым ( $p=0,290$ ).





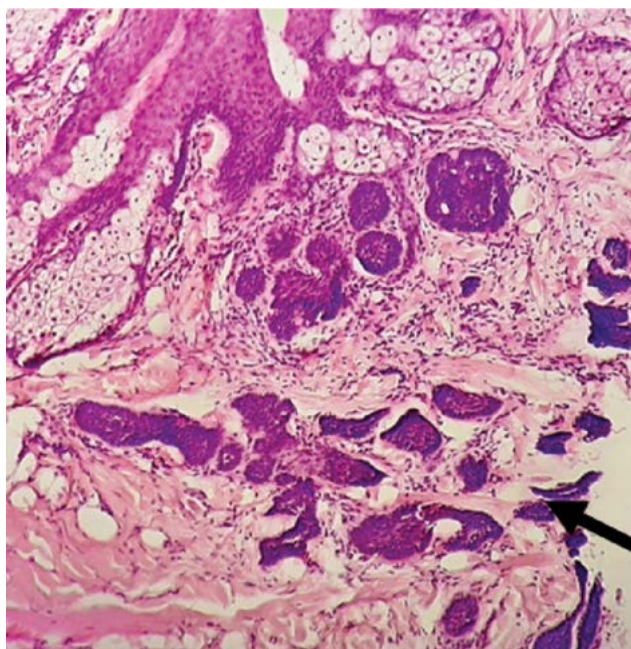
**Рис. 2. Кривые ВБП в зависимости от варианта ХЛ РК носа**

**Fig. 2. Progression free survival curves depending on surgical option for nasal cutaneous carcinoma**

Варианты устранения пострезекционного дефекта в нашем материале распределились следующим образом: простое ушивание раны – 157 случаев (47,9%), пластическое замещение с использованием аутоканей – 140 (42,7%), пластическое замещение с использованием аллогенных материалов – 31 (9,5%). Кривые ВБП при использовании различных вариантов ХЛ РК НН представлены на рис. 2.

Уровень 5-летней ВБП среди пациентов, которым выполнено простое ушивание раны, составил 96,2% (SE 0,02%). Этот показатель наиболее высокий среди сравниваемых вариантов. ВБП после пластического замещения дефекта аутоканями составила 95,7% (SE 0,02%), а при реконструкции с имплантацией хрящевого аллогraftа – 93,5% (SE 0,04%). Кривые выживаемости Каплана – Мейера не демонстрируют статистически значимого различия при разных вариантах хирургического лечения ( $p_{\text{Log-Rank}}=0,810$ ). Следует отметить, что пластическое замещение дефекта приходилось выполнять при большем горизонтальном размере дефекта и, соответственно, более высокой вероятности рецидива РК. Имплантация хрящевого аллогraftа была методом выбора при дефектах с вовлечением субдермальных тканей НН, что также является неблагоприятным фактором.

Интраоперационное гистологическое исследование краев раны при ХЛ было выполнено в 34 случаях. Мы прибегали к этому методу контроля радикальности при удалении РК стадии  $T_2$  и  $T_3$ , наличии рецидива после ранее проведенного ХЛ или ЛТ, опухоли с нечеткими краями. Иссечение выполняли с захватом не менее 0,5 см визуально здоровой кожи. Опухолевый рост в исследованных краях (показан на рис. 3) был выявлен в 5 наблюдениях, 15% от числа выполненных исследований.



**Рис. 3. Комплексы БКР (указано стрелкой) в крае раны после иссечения опухоли с захватом 5 мм визуально интактной кожи. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: объектив 10х, окуляр 10х**  
**Fig. 3. Basal cell carcinoma growth (arrowed) at the wound margin after excision of the tumor taking off 5 mm of intact skin. Staining: hematoxylin & eosin. Magnification: objective 10x, eyepiece 10x**

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследованном материале 5-летняя ВБП была достигнута в более 90% случаев. Полученные показатели для каждого из методов лечения в целом соответствуют публикуемым данным других авторов [13–15]. Для лечения РК НН чаще использовали ДО и хирургический метод, соответственно 42,5% и 41,5% от всех случаев. Можно предполагать, что более редкий выбор ЛТ (16,0%) обусловлен техническими и логистическими сложностями, а также риском выраженных поздних лучевых повреждений с учетом анатомического строения НН [16].

Онкологическая эффективность ХЛ по сравнению с ДО была ожидаемо выше. Безусловно, ножевое иссечение обеспечивает более надежную эрадикацию опухолевого субстрата по сравнению с методами деструкции. Однако пострезекционные дефекты кожи носа, особенно дистальной локализации, требуют достаточно сложных реконструктивных мероприятий [6, 9]. В нашем исследовании частота их использования составила 52,2% от всех случаев ХЛ, что свидетельствует о важности реконструктивного этапа при хирургии РК НН. С другой стороны, подтверждается актуальность методов лечения с минимальной травмой и в целом невысоким риском рецидива. В нашем исследовании получен относительно высокий уровень ВБП для ДО (84,8±2,0%). Эти методы сохраняют свое значение в качестве альтернативы хирургическому методу у пациентов с невысокой ожидаемой продолжительностью

жизни и ограниченной возможностью оперативного вмешательства. Частота рецидивов может быть снижена путем более строгого учета клинических и морфологических параметров опухоли при назначении ДО. Дополнительным аргументом может быть отсутствие ограничений для последующего ножевого иссечения рецидивной опухоли: ДО не вызывает микроциркуляторных нарушений в окружающих тканях и не повышает риск осложнений при последующих реконструктивных операциях [17]. ЛТ требует больше затрат времени и материальных ресурсов по сравнению с деструкцией опухоли. Если после облучения развивается рецидив РК, то выполнение операции связано с более высоким риском осложнений. Сопоставимая онкологическая эффективность ЛТ и ДО в нашем материале может быть основанием для предпочтения менее инвазивной деструкции в отношении небольших поверхностных карцином.

Сравнение ВБП при ХЛ и ЛТ также показало большую эффективность хирургического метода. Можно констатировать, что с онкологической точки зрения ХЛ должно быть приоритетным методом при РК НН несмотря на сложное строение, косметическую и функциональную значимость анатомической единицы.

Более короткий период ремиссии после лечения РК может быть обусловлен тем, что эрадикация опухолевого субстрата была неполной. Появление рецидива в ранние сроки увеличивает затраты на лечение и может негативно влиять на качество жизни пациента. В нашем материале время возникновения рецидива в группах было сопоставимым. Можно констатировать, что при ножевом иссечении и деструкции опухоли рецидивы в течение первого года после лечения развивались реже (21 и 26% случаев соответственно), чем при облучении (42%). Возможно, ХЛ и ДО обеспечивают более полноценную эрадикацию опухоли по сравнению ЛТ, и для более корректного сравнения требуется большее число наблюдений.

Сопоставление онкологической эффективности в зависимости от варианта закрытия пострезекционной раны актуально с учетом сложности устранения приобретенных дефектов НН. Стремление облегчить восстановление НН может приводить к снижению онкологического радикализма при ХЛ [7, 14]. С другой стороны, свободное владение техникой реконструкции носа после удаления карциномы кожи позволяет расширять площадь и глубину иссекаемых тканей с учетом критериев радикализма. Отсутствие статистически значимого различия в ВБП при использовании разных вариантов устранения дефекта свидетельствует об одинаковой онкологической эффективности ХЛ РК независимо от способа реконструкции НН. В том числе имплантация хрящевых аллографтов не привела к снижению онкологических результатов.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пятилетняя ВБП при лучевой терапии РК НН составила 90,5% (SE 2,6%), при хирургическом лечении – 95,7% (SE 1,1%), при деструкции опухоли – 84,8% (SE 2,0%). Уровень ВБП при ХЛ статистически значимо выше по сравнению с ЛТ ( $p_{\text{Log-Rank}}=0,030$ ) и по сравнению с ДО ( $p_{\text{Log-Rank}}<0,001$ ); ВБП при ЛТ и при ДО не имела статистически значимого различия ( $p_{\text{Log-Rank}}=0,131$ ). Время развития рецидива РК НН после ЛТ составило 19 (7; 30) мес., после ХЛ – 34 (16; 37) мес., после ДО – 21 (12; 46) мес. Не отмечено статистически значимого различия по времени развития рецидива в зависимости от метода лечения ( $p=0,290$ ). Уровень ВБП не имел статистически значимого различия



( $p_{\text{Log-Rank}}=0,810$ ) в зависимости от варианта устранения дефекта после иссечения РК НН: простое ушивание раны (96,2% (SE 0,02%)), пластическое замещение аутоклетками (95,7% (SE 0,02%)), реконструкция с имплантацией хрящевого аллогraftа (93,5% (SE 0,04%)).

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okeanov A. *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Register for 2010–2019*. Minsk: RNPC OMR named after N.N. Alexandrov, 2020. 298 p. (in Russian)
2. Rubin A.I., Chen E.H., Ratner D. Basal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2262–2269. doi: 10.1056/NEJMra044151.
3. Choi J.H., Kim Y.J., Kim H. Distribution of Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma by facial esthetic unit. *Arch Plast Surg*. 2013;40(4):387–391. doi: 10.5999/aps.2013.40.4.387.
4. Mendez B.M., Thornton J.F. Current Basal and Squamous Cell Skin Cancer Management. *Plast Reconstr Surg*. 2018;42(3):373e–387e. doi: 10.1097/PRS.00000000000004696.
5. Griffin L.L., Ali F.R., Lear J.T. Non-melanoma skin cancer. *Clinical Medicine*. 2016;16(1):62–65. doi: 10.7861/clinmedicine.16-1-62.
6. Wollina U., Bennewitz A., Langner D. Basal cell carcinoma of the outer nose: overview on surgical techniques and analysis of 312 patients. *J Cutan Aesthet Surg*. 2016;7(3):143–150. doi: 10.4103/0974-2077.146660.
7. Rogalski C., Kauer F., Simon J.C. Meta-analysis of published data on incompletely excised basal cell carcinomas of the ear and nose with introduction of an innovative treatment strategy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(2):118–126. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06197.x
8. Ferry A.M., Sarraimi S.M., Hollier P.C. Treatment of Non-melanoma Skin Cancers in the Absence of Mohs Micrographic Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(12):e3300. doi: 10.1097/GOX.00000000000003300.
9. Halani S.H., Ma C., Pierce J. Nasal Reconstruction after Mohs Cancer Resection: Lessons Learned from 2553 Consecutive Cases. *Plast Reconstr Surg*. 2021;148(1):171–182. doi: 10.1097/PRS.00000000000008098.
10. Ivanov S., Shlyaga I. The reconstruction of external nasal full-thickness defects with plastic materials using allograft cartilage. *Health and Ecology Issues*. 2016;2(48):99–104.
11. Landsbury L., Bath-Hextall F., Perkins W. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ*. 2013;347:f6153. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f6153>.
12. Firnhaber J.M. Diagnosis and treatment of Basal cell and squamous cell carcinoma. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):161–168.
13. Chren M.M., Linos E., Torres J.S. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(5):1188–1196. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2012.403>.
14. Walker P., Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australasian Journal of Dermatology*. 2006;47:1–12. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2006.00216.x>
15. Drucker A.M., Adam G.P., Rofeberg V. Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(7):456–466. doi: 10.7326/M18-0678.
16. Smith V., Walton S. Treatment of facial Basal cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer*. 2011;2011:380371. doi: 10.1155/2011/380371.
17. Wu S.S., Patel V., Oladeji T. Development of a Risk Prediction Model for Complications Following Forehead Flaps for Nasal and Periorbital Reconstruction. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2023;34(1):362–367. doi: 10.1097/SCS.00000000000009030.



Макаревич О.О.<sup>1</sup>✉, Науменко Л.В.<sup>2</sup>, Кочубинский Д.В.<sup>1</sup>, Горбач М.А.<sup>1</sup>, Конопля Н.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

## Результаты лечения ретинобластомы в Республике Беларусь за период 1997–2021 гг.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Макаревич О.О. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; Науменко Л.В. – критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Кочубинский Д.В. – критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Горбач М.А. – критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Конопля Н.Е. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Подана: 01.08.2023

Принята: 12.09.2023

Контакты: vogika@yandex.ru

### Резюме

**Цель.** Анализ результатов лечения пациентов с ретинобластомой в Республике Беларусь за период 1997–2021 гг.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезней пациентов с ретинобластомой за период 1997–2021 гг., проходивших лечение и наблюдение в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (далее – Центр) Республики Беларусь. Проведена оценка результатов лечения пациентов по протоколам ОРЕС-ОЈЕС (1997–2002 гг.), RBL-2003 (2003–2015 гг.), RBL-2016 (2016–2021 гг.). Для оценки отдаленных результатов лечения использован метод множительных оценок Каплана – Мейера.

**Результаты.** За период 1997–2021 гг. общая выживаемость составила  $93\% \pm 2\%$ . Бессобытийная выживаемость за период 1997–2021 гг. составила  $76\% \pm 3\%$ . За период наблюдения 222 глаза было вовлечено в опухолевый процесс, выживаемость глаз составила  $42\% \pm 4\%$ . Общая выживаемость пациентов с ретинобластомой, пролеченных по протоколу RBL-2003, увеличилась до  $97\% \pm 2\%$  в сравнении с протоколом ОРЕС-ОЈЕС ( $76\% \pm 7\%$ ). Общая выживаемость пациентов с начальной стадией интраокулярной ретинобластомы (группа А, В, С) за период 1997–2021 гг. составляет 100%. Общая выживаемость пациентов с ретинобластомой в группах D, E составляет: ОРЕС-ОЈЕС –  $75\% \pm 8\%$ , RBL-2003 –  $95\% \pm 3\%$ , RBL-2016 – 100% ( $p=0,0002$ ). Бессобытийная выживаемость пациентов с ретинобластомой составляет: ОРЕС-ОЈЕС –  $67,6\% \pm 8\%$ , RBL-2003 –  $82,3\% \pm 4\%$ , RBL-2016 –  $80,5\% \pm 6,2\%$  ( $p=0,0936$ ). Бессобытийная выживаемость пациентов с ретинобластомой в группах А, В, С составляет: ОРЕС-ОЈЕС – 100%, RBL-2003 –  $77,4\% \pm 8,1\%$ , RBL-2016 –  $76,5\% \pm 10,3\%$  ( $p=0,4704$ ). Бессобытийная



выживаемость пациентов с ретинобластомой в группах D, E составляет: OPEC-OJEC –  $65,6\% \pm 8,4\%$ , RBL-2003 –  $84,4\% \pm 4,5\%$ , RBL-2016 –  $83,3\% \pm 7,6\%$  ( $p=0,0475$ ). Выживаемость глаз составила: OPEC-OJEC –  $14,0\% \pm 5,3\%$ , RBL-2003 –  $42,9\% \pm 5,0\%$ , RBL-2016 –  $75,7\% \pm 6,2\%$  ( $p<0,0001$ ). Выживаемость глаз в группах A, B, C составила: OPEC-OJEC –  $85,7\% \pm 13,2\%$ , RBL-2003 –  $85,5\% \pm 4,8\%$ , RBL-2016 –  $92,6\% \pm 5\%$  ( $p=0,1872$ ). Выживаемость глаз в группах D, E составила: OPEC-OJEC –  $5,6\% \pm 3,8\%$ , RBL-2003 –  $23,2\% \pm 5,1\%$ , RBL-2016 –  $54,3\% \pm 11,1\%$  ( $p=0,0003$ ).

**Заключение.** Внедрение протокола RBL-2003 позволило увеличить общую выживаемость пациентов с ретинобластомой. Редуцирование системной химиотерапии при начальных стадиях интраокулярной ретинобластомы и использование интраартериальной химиотерапии и интравитреальных инъекций в протоколе RBL-2016 не привели к снижению общей выживаемости и безрецидивной выживаемости. Протокол RBL-2016 более эффективен в отношении выживаемости глаз для групп D, E интраокулярной ретинобластомы.

**Ключевые слова:** ретинобластома, внутривенная химиотерапия, транспупиллярная термотерапия, интраартериальная химиотерапия, интравитреальные инъекции

Makarevich O.<sup>1</sup>, Naumenko L.<sup>2</sup>, Kochubinsky D.<sup>1</sup>, Gorbach M.<sup>1</sup>, Konoplya N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

## Results of Retinoblastoma Treatment in Belarus for the Period 1997–2021

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Makarevich O. – significant contribution to the idea and design of the study, data collection, analysis and interpretation of data, preparation of the article; Naumenko L. – critical revision of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the version of the article for publication; Kochubinsky D. – critical revision of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the version of the article for publication; Gorbach M. – critical revision of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the version of the article for publication; Konoplya N. – a significant contribution to the idea and design of the study, a critical revision of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the version of the article for publication.

Submitted: 01.08.2023

Accepted: 12.09.2023

Contacts: vogika@yandex.ru

### Abstract

**Purpose.** To estimate results of retinoblastoma treatment for the period 1997–2021.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of medical documents of patients with retinoblastoma for the period 1997–2021 who were treated and monitored at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology was carried out. The estimation of the results of treatment of patients according to the protocols OPEC-OJEC (1997–2002), RBL-2003 (2003–2015), RBL-2016 (2016–2021) was carried out. Long-term treatment results were assessed by means of the Kaplan – Meier estimator method.

**Results.** The overall survival rate was  $93\% \pm 2\%$  for the period 1997–2021. The event-free survival rate was  $76\% \pm 3\%$  for the period 1997–2021. During the observation period, 222 eyes were involved in the tumor process, the survival rate of the eyes was  $42\% \pm 4\%$ . The overall survival rate of patients with retinoblastoma treated according to the RBL-2003 protocol increased to  $97\% \pm 2\%$  compared to the OPEC-OJEC protocol ( $76\% \pm 7\%$ ). The overall survival rate of patients with the initial stage of intraocular retinoblastoma (group A, B, C) is 100% for the period 1997–2021. The overall survival rate of patients with retinoblastoma in groups D, E is: OPEC-OJEC –  $75\% \pm 8\%$ , RBL-2003 –  $95\% \pm 3\%$ , RBL-2016 – 100% ( $p=0,0002$ ). The event-free survival rate of patients with retinoblastoma is: OPEC-OJEC –  $67,6\% \pm 8\%$ , RBL-2003 –  $82,3\% \pm 4\%$ , RBL-2016 –  $80,5\% \pm 6,2\%$  ( $p=0,0936$ ). Event-free survival of patients with retinoblastoma in groups A, B, C is: OPEC-OJEC – 100%, RBL-2003 –  $77,4\% \pm 8,1\%$ , RBL-2016 –  $76,5\% \pm 10,3\%$  ( $p=0,4704$ ). Event-free survival of patients with retinoblastoma in groups D, E is: OPEC-OJEC –  $5,6\% \pm 3,8\%$ , RBL-2003 –  $23,2\% \pm 5,1\%$ , RBL-2016 –  $54,3\% \pm 11,1\%$  ( $p=0,0003$ ).

**Conclusion.** The implementation of the RBL-2003 allowed to increase the overall survival of patients with retinoblastoma. The reduction of systemic chemotherapy in the initial stages of intraocular retinoblastoma and the use of intraarterial chemotherapy and intravitreal injections in the RBL-2016 protocol did not lead to a decrease in overall survival and relapse-free survival. The RBL-2016 protocol is more effective in terms of eye survival for groups D, E of intraocular retinoblastoma.

**Keywords:** retinoblastoma, intravenous chemotherapy, transpupillary thermotherapy, intraarterial chemotherapy, intravitreal injections

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Ретинобластома – наиболее частая злокачественная внутриглазная опухоль детского возраста, вызванная мутациями в гене ретинобластомы (RB1), расположенном на хромосоме 13q14.2 [1, 2]. Частота ретинобластомы составляет примерно 1 на 17 000 живорождений, при этом ежегодно во всем мире диагностируется примерно 8000 новых случаев [3]. Ретинобластома является прототипом наследственного рака у людей. Аутосомно-доминантное наследование наблюдается в 30–40% случаев, тогда как на остальные 60–70% приходится ненаследуемый спорадический тип [4]. Ретинобластома возникает из-за инактивации обоих аллелей гена – супрессора опухоли RB1, что приводит к дефектному белку Rb (pRB) с последующим нарушением клеточного цикла и неконтролируемой клеточной пролиферации. Ретинобластома без надлежащего лечения приводит к смерти в течение 1–2 лет [5], но при адекватном лечении выживаемость в развитых странах превышает 95% [4, 6]. В развивающихся странах Африки общая выживаемость при ретинобластоме составляет около 70% [7].

Лечение ребенка с ретинобластомой предполагает соблюдение баланса между жизнью пациента, сохранением глазного яблока и максимальным зрительным потенциалом [8]. Энуклеация (с культей зрительного нерва 10–15 мм) сама по себе излечивает 85–90% детей с моностеральной ретинобластомой (без конституциональной мутации гена RB1) при отсутствии экстраокулярного распространения процесса [1, 8]. Консервативные методы лечения ретинобластомы включают внутривенную



химиотерапию, транспупиллярную термотерапию (ТТТ), лазерную фотокоагуляцию, криотерапию, брахитерапию, дистанционную лучевую терапию (в случаях прогрессирующей или рецидивирующей внутриглазной ретинобластомы и экстраокулярной ретинобластомы) и локальную химиотерапию, проводимую путем субконъюнктивальных инъекций (карбоплатин), субтеноновых инъекций (карбоплатин), интравитреальных инъекций (мелфалан и топотекан), или внутриартериальную химиотерапию (мелфалан отдельно или в сочетании с топотеканом). Внутривенная химиотерапия показана пациентам с билатеральной ретинобластомой, при экстраокулярном распространении, при интраокулярной ретинобластоме с гистологическими факторами высокого риска после энуклеации и при интраокулярной ретинобластоме при использовании агрессивной локальной терапии для сохранения зрения [8]. Препараты, используемые для лечения ретинобластомы, включают соединения платины (карбоплатин), этопозид, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и ифосфамид [8]. Винкристин, карбоплатин и этопозид составляют наиболее часто используемую комбинацию [4]. Карбоплатин является основой схемы внутривенной химиотерапии из-за высоких уровней, достигаемых в спинномозговой жидкости и стекловидном теле [4]. В ходе клинической практики было показано, что химиотерапия имеет ограничения главным образом из-за способности ретинобластомы становиться устойчивой к лечению [10]. Во всех случаях внутриглазной и экстраокулярной ретинобластомы существует потребность в новых методах лечения, которые являются более эффективными и несут меньший риск токсичности [11].

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Произведен анализ амбулаторных карт и историй болезней 168 пациентов, проходящих лечение и наблюдение в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (далее – Центр) Республики Беларусь.

Лечение пациентов с ретинобластомой в Республике Беларусь с 1997 г. по настоящее время осуществлялось по 3 различным протоколам. В период с 1997 по 2002 г. все пациенты с ретинобластомой проходили системную полихимиотерапию ОРЕС (винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup>, этопозид 180 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) – ОЈЕС (винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>, этопозид 180 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин 480 мг/м<sup>2</sup>) с последующей энуклеацией глазного яблока.

С 2003 по 2016 г. использовался протокол RBL-2003 (рис. 1) с применением блоков химиотерапии CARBO-VP (ежедневные часовые инфузии в течение 3 дней: этопозид в дозе 150 мг/м<sup>2</sup>/день, карбоплатин в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>/день) для групп I–III по классификации Reese-Ellsworth и для групп IV, V с клиническими и/или КТ-/МРТ-признаками экстраокулярного роста.

При частичном или полном ответе в группах I–III использовались локальные консолидирующие органосохраняющие методы лечения (криотерапия, транспупиллярная химиотерапия, брахитерапия). Полный ответ характеризовался отсутствием клинических признаков активной опухоли. Выделяли 4 типа опухолевой регрессии: тип 0 – полное устранение опухоли без изменения подлежащей сетчатки, I тип – кальцинат на месте активной опухолевой ткани, II тип – полупрозрачная ткань наподобие филе рыбы, без телеангиоэктазий, стационарная, не увеличивающаяся в размере



на протяжении наблюдения, III – сочетание I и II типов регрессии, IV тип – хориоретинальный атрофический очаг на месте опухолевого узла.

Активная опухоль выглядит как кремово-белая масса с выпуклой поверхностью, характеризующей рост, или же как прозрачная масса с телеангиоэктазиями.

Частичный ответ – уменьшение размера опухоли менее чем на 90%, но более чем на 50% с сохранением активности остаточного объема.

Отсутствие ответа – сокращение менее чем на 50% объема опухоли и ее активности.

Прогрессирование заболевания – увеличение более чем на 25% объема активной опухоли, резистентной к локальной терапии. Активная ретинобластома может увеличиваться в размере, но оставаться доступной локальным методам лечения.

Транспупиллярная термотерапия проводилась с использованием диодного лазера с длиной волны 810 нм, мощность излучения составляла 500–1000 мВт, экспозиция – 1000–3000 мс. Мощность и длительность излучения изменялись в соответствии со степенью пигментации сетчатки и опухоли, а также в зависимости от размера опухоли. Доставка излучения осуществлялась с помощью непрямого бинокулярного налобного офтальмоскопа. Лазерному воздействию подвергалась вся опухоль, от периферии к центру. Процедура считалась завершенной после изменения цвета опухоли (побеление). При проведении транспупиллярной термохимиотерапии за 1–3 ч до лазерного воздействия проводилось внутривенное введение карбоплатина в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>.

Криодеструкция использовалась для опухолей диаметром до 3 мм, расположенных на крайней периферии. Криодеструкция опухоли проводилась с помощью криохирургической офтальмологической системы, диаметр зонда составлял 3 мм, замораживание осуществлялось жидким азотом с температурой на поверхности криоаппликатора –196 °С, визуализация опухоли выполнялась с помощью налобного непрямого офтальмоскопа и асферической бесконтактной линзы 20 дптр. Криоаппликации наносились в проекции опухоли в течение времени, необходимого для появления ледяной сферы над поверхностью опухолевого узла, трехкратно с интервалами, во время которых происходило оттаивание ледяной сферы.

Брахитерапия проводилась с применением  $\beta$ -офтальмоаппликатора 106Ru+106Rh. Брахитерапия использовалась для лечения опухолей высотой до 8 мм и основанием, не превышающим 15 мм. Доза на верхушку опухоли составляла 100 Гр, поглощенная доза на склере не превышала 2500 Гр.  $\beta$ -офтальмоаппликатор устанавливается в зоне проекции опухоли на склеру с захватом здоровых тканей.

При продолженном росте или при наличии рецидива, не поддающегося локальному контролю, проводилась энуклеация с последующей оценкой гистологических факторов риска.

После проведения неoadъювантной полихимиотерапии глаза групп IV, V были энуклеированы. Проводилась последующая оценка гистологических факторов риска.

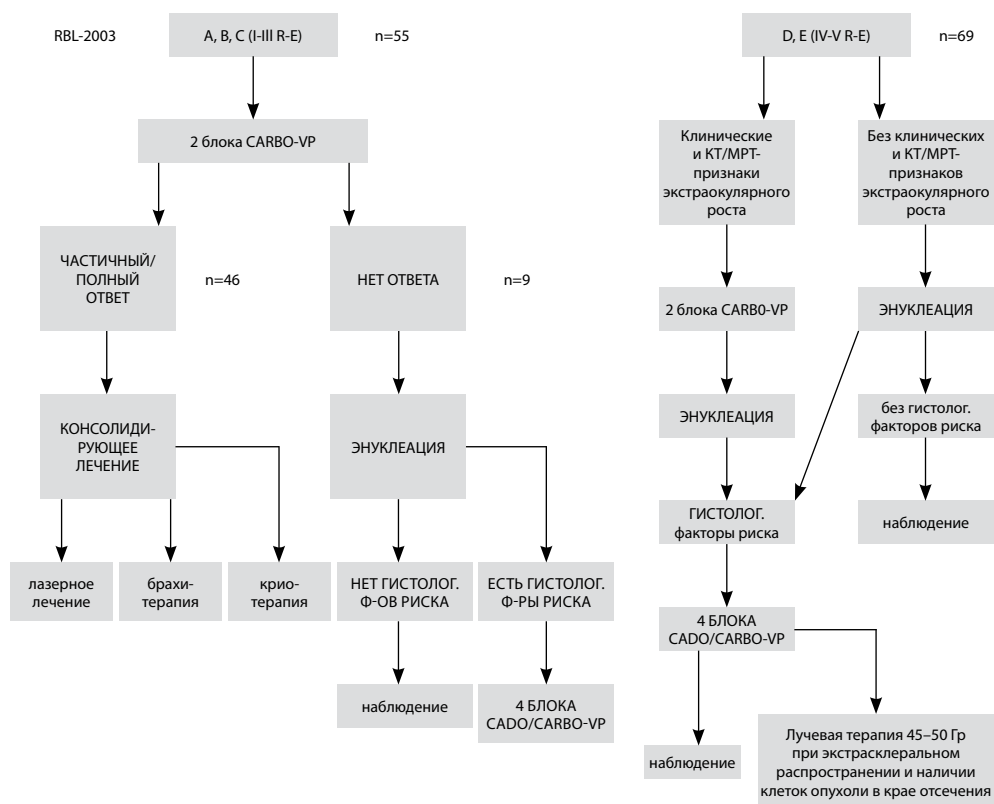
Глаза групп IV, V по классификации Reese-Ellsworth без клинических и КТ-/МРТ-признаков экстраокулярного роста подвергались энуклеации с последующей оценкой гистологических факторов риска.

При наличии массивной инвазии сосудистой оболочки, при распространении опухоли за решетчатую пластинку зрительного нерва, при прорастании опухолевых

клеток в склере проводилось чередование блоков CADO (циклофосамид 300 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 5 дней, винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в первый и пятый дни блока, адриамицин 60 мг/м<sup>2</sup> в пятый день блока) и CARBO-VP общим количеством 4. При инвазии склеры и наличии опухолевых клеток в крае отсечения зрительного нерва после полихимиотерапии проводилась лучевая терапия на орбиту в дозе 45–50 Гр.

Стадирование пациентов происходило по классификации Reese-Ellsworth. В дальнейшем для сравнения эффективности протоколов была проведена рестратификация пациентов, пролеченных по протоколам RBL-2003 и OPEC-OJEC, и глаз, вовлеченных в опухолевый процесс, по Международной классификации ретинобластомы 2009 г.

С 2016 г. в протокол RBL были внесены изменения: пациенты групп A, B, C проходили лечение с применением локальных методов: криотерапии, лазерного лечения, брахитерапии, интраартериальной химиотерапии, интравитреальных инъекций цитостатических препаратов. Применение лазерного лечения и криодеструкции опухоли сопровождалось системной химиотерапией CARBO-VP при размерах опухоли более 3 мм (рис. 2).



**Рис. 1. Схема протокола лечения пациентов с ретинобластомой RBL-2003**  
**Fig. 1. The guideline for the treatment of patients with retinoblastoma RBL-2003**

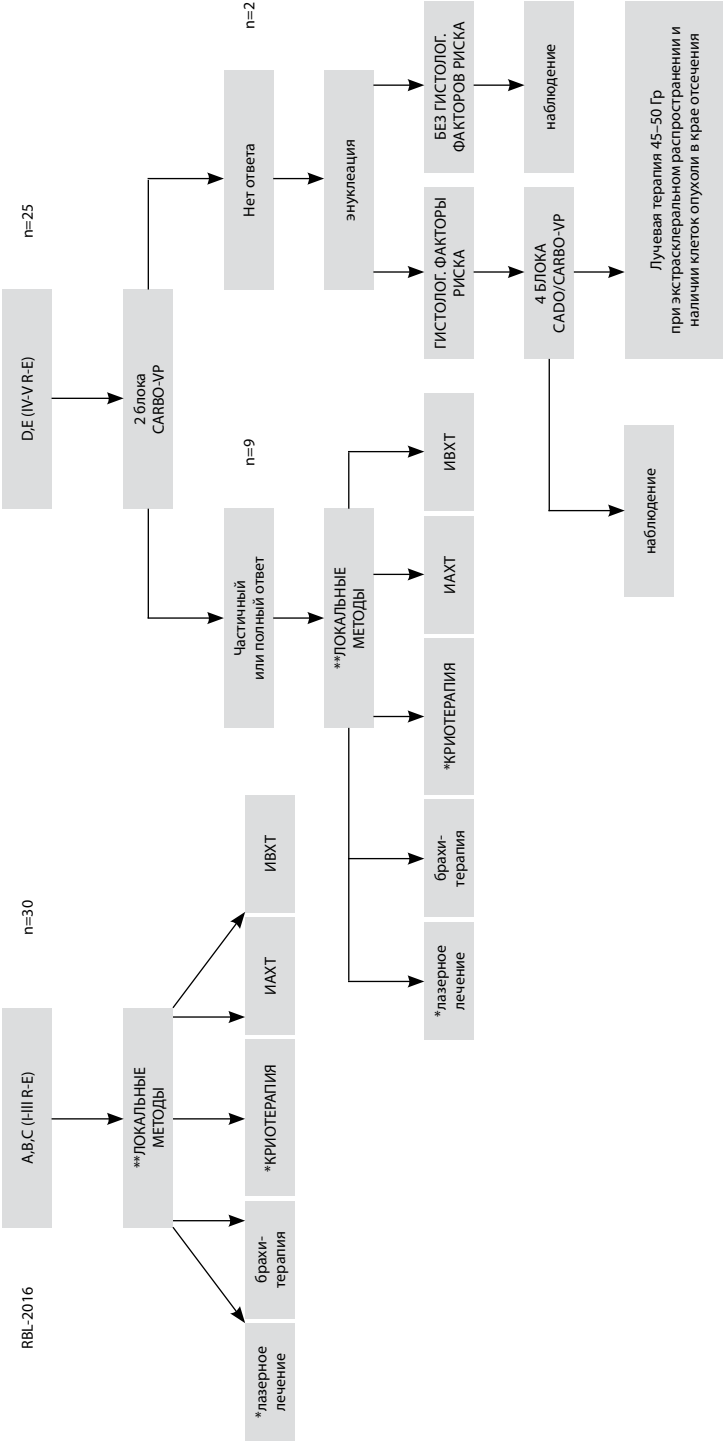


Рис. 2. Схема лечения пациентов с ретинобластомой по протоколу RBL-2016  
Fig. 2. The guideline for the treatment of patients with retinoblastoma RBL-2016

Примечания:  
\* возможно использование CARBO-VP совместно с лазерным лечением и криотерапией;  
\*\* при продолженном росте или рецидивах, не поддающихся локальному контролю, проводится энуклеация с оценкой гистологических факторов риска.



Интравитреальные инъекции (ИБХТ) проводились в качестве консолидирующего метода лечения при наличии витреальных отсевов в полости стекловидного тела. Для инъекций использовался препарат мелфалан 30 мг/0,15 мл. Перед процедурой выполнялся парацентез передней камеры с изъятием 0,15 мл влаги передней камеры с целью сохранения прежнего внутриглазного давления после проведения интравитреальной инъекции. Инъекция проводилась в 4 мм от лимба в проекции плоской части цилиарного тела в зоне, свободной от опухолевого роста, визуализация иглы осуществлялась с помощью операционного микроскопа. В момент извлечения иглы с целью предупреждения опухолевой диссеминации наносились криоапликации в проекции вкола в течение 6 с каждая трижды. Таким образом, наличие опухолевых отсевов в полости стекловидного тела не являлось показанием к энуклеации глазного яблока.

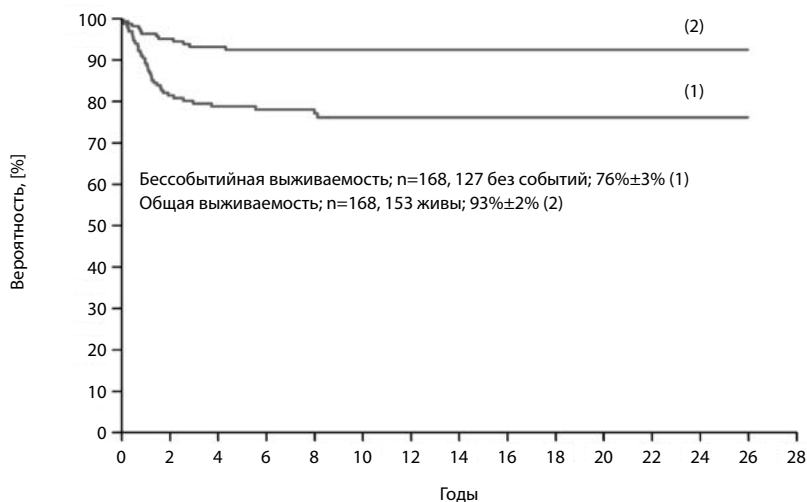
Суперселективная интраартериальная химиотерапия (ИАХТ) проводилась в условиях эндотрахеального наркоза с использованием мелфалана в дозе 0,44 мг/кг путем доступа через бедренную артерию в условиях ангиографического контроля. Длительность инфузии составляла 40 мин.

Пациенты групп D, E получали 2 блока системной химиотерапии CARBO-VP с последующей оценкой ответа. При полном или частичном ответе (уменьшение размеров опухоли не менее чем на 50%) применялись локальные методы лечения, лазерное лечение и криодеструкция сопровождалась системной химиотерапией при размерах очагов более 3 мм. При отсутствии ответа или развитии глаукомы, тотальной отслойке сетчатки проводилась энуклеация с оценкой гистологических факторов риска. При наличии массивной инвазии сосудистой оболочки, при распространении опухоли за решетчатую пластинку зрительного нерва, при прорастании опухолевых клеток в склеру проводилось чередование блоков CADO (циклофосамид 300 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней, винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>/сут в первый и пятый дни, адриамицин 60 мг/м<sup>2</sup>/сут в пятый день) и CARBO-VP общим количеством 4. При инвазии склеры и наличии опухолевых клеток в крае отсечения зрительного нерва после полихимиотерапии проводилась лучевая терапия на орбиту в дозе 45–50 Гр.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

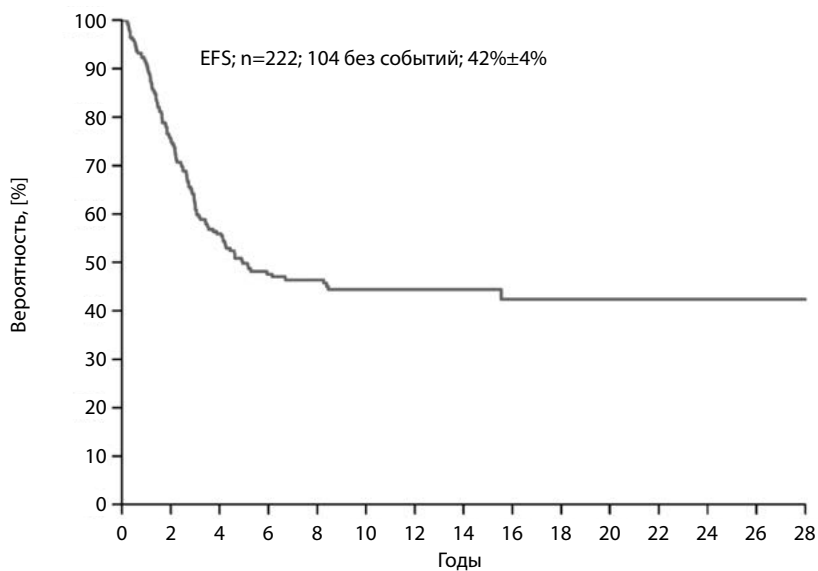
За период 1997–2021 гг. в Центре наблюдались и проходили лечение 168 пациентов детского возраста из Беларуси. Среди наблюдаемых пациентов за данный период мальчиков было 86 (51,2%), девочек – 82 (48,8%). Монолатеральная форма ретинобластомы выявлена у 114 (67,86%) пациентов, бинокулярная форма ретинобластомы – у 54 пациентов (32,14%). За данный период общая выживаемость составила 93%±2%. Двенадцать детей за данный период умерло. Трое детей выбыло из-под наблюдения. Одному из детей диагноз ретинобластомы был выставлен посмертно по результатам патологоанатомической экспертизы. Двое детей умерло в результате осложнений лечения. Девять детей – вследствие прогрессирования онкологического процесса. Бессобытийная выживаемость за период 1997–2021 гг. составила 76%±3% для всех пациентов (рис. 3). За период наблюдения 222 глаза было вовлечено в опухолевый процесс, выживаемость глаз составила 42%±4% (рис. 4).

За период 1997–2002 гг. с применением системной химиотерапии ОРЕС-ОJЕС было пролечено 34 пациента: 8 пациентов с бинокулярной формой ретинобластомы (23,53%) и 26 пациентов с монокулярной ретинобластомой (76,47%). Из них



**Рис. 3. Общая и бессобытийная выживаемость пациентов с ретинобластомой в Республике Беларусь за период 1997–2021 гг.**

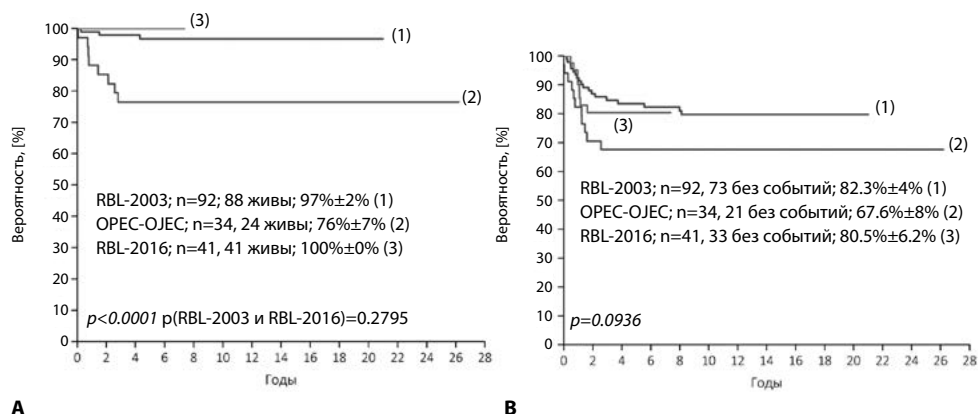
**Fig. 3. Overall survival and event-free survival of patients with retinoblastoma for the period 1997–2021**



**Рис. 4. Выживаемость глаз пациентов с ретинобластомой за период 1997–2021 гг.**

**Fig. 4. Survival of the eyes of patients with retinoblastoma for the period 1997–2021**

21 мальчик (61,76%) и 13 девочек (38,24%). Пациентов группы E – 9 (26,47%), D – 23 (67,65%), C – 1 (2,94%), B – 1 (2,94%), A – 0. Общая выживаемость пациентов за период 1997–2002 гг. составила  $76\% \pm 7\%$  (рис. 5, A). Бессобытийная выживаемость составила  $67,6\% \pm 8\%$  (рис. 5, B).

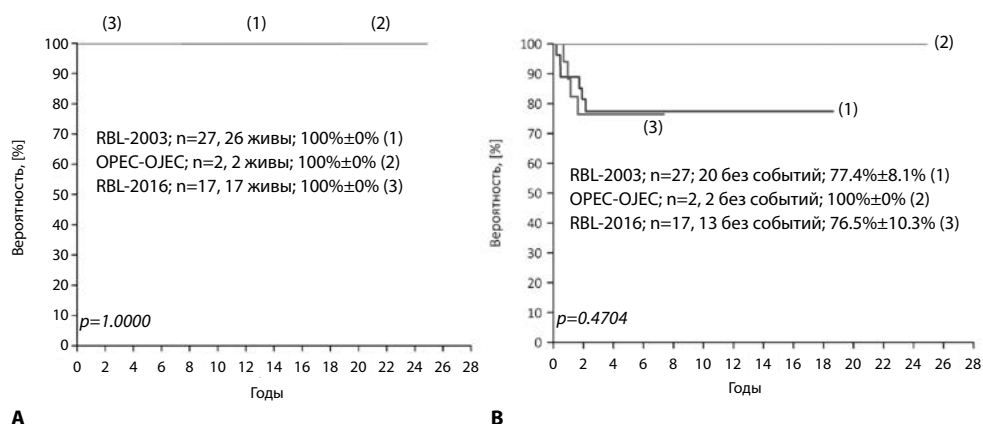


**Рис. 5. А – общая выживаемость пациентов с ретинобластомой по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016; В – бессобытийная выживаемость пациентов по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016**

**Fig. 5. A – overall survival of patients with retinoblastoma according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016; В – event-free survival of patients according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016**

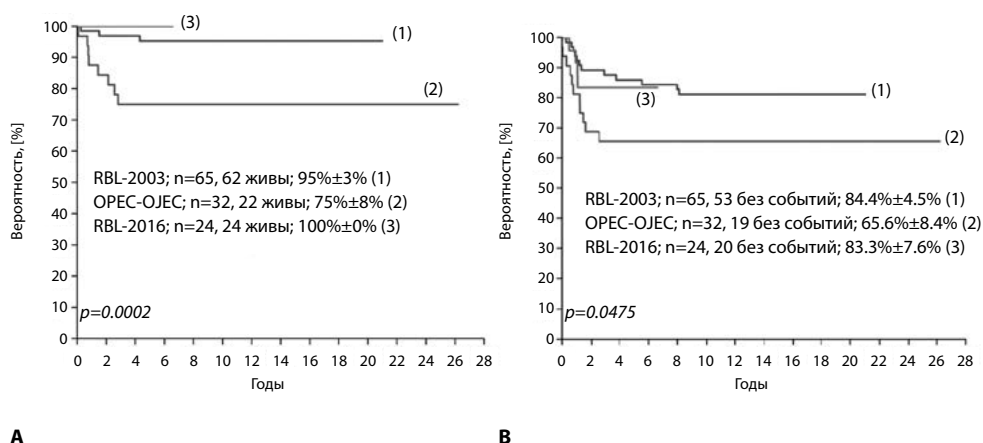
Общая выживаемость пациентов за период 1997–2002 гг. в группах А, В, С составила 100% (рис. 6, А), бессобытийная выживаемость пациентов в данных группах составила 100% (рис. 6, В).

Общая выживаемость пациентов по протоколу ОПЕС-ОЈЕС в группах D, Е –  $75\% \pm 8\%$  (рис. 7, А), бессобытийная выживаемость пациентов в данных группах составила  $65,6\% \pm 8,4\%$  (рис. 7, В).

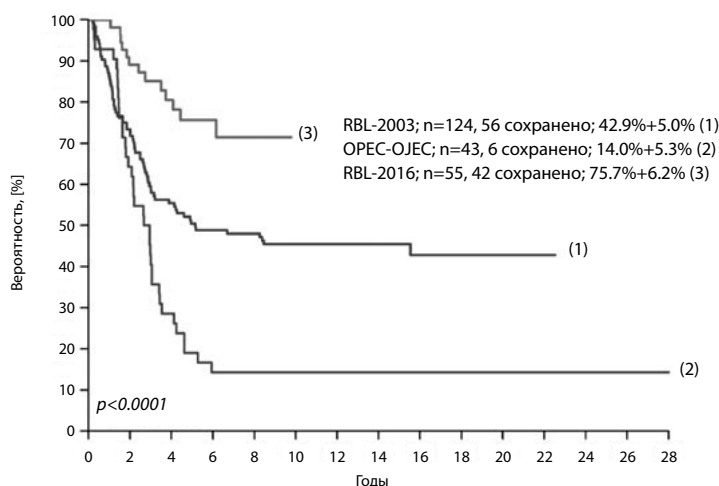


**Рис. 6. А – общая выживаемость пациентов в группах А, В, С по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016; В – бессобытийная выживаемость пациентов в группах А, В, С по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016**

**Fig. 6. A – overall survival of patients in groups A, B, C according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016; В – event-free survival of patients in groups A, B, C according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016**



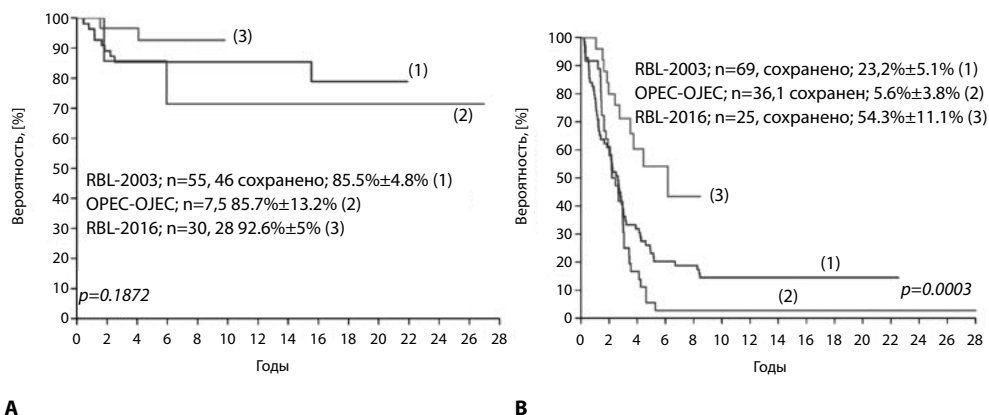
**Рис. 7. А – общая выживаемость пациентов в группах D, Е по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016; В – бессобытийная выживаемость пациентов в группах D, Е по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016**  
**Fig. 7. А – overall survival of patients in groups D, E according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016; В – event-free survival of patients in groups D, E according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016**



**Рис. 8. Выживаемость глаз по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016**  
**Fig. 8. Eye survival according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016**

За данный период количество глаз, пораженных опухолевым процессом, составило 43: группа А – 0, группа В – 6 (13,95%), группа С – 1 (2,32%), группа D – 26 (60,47%), группа Е – 10 (23,26%). Выживаемость глаз составила 14,0%±5,3% (рис. 8).

Пятилетняя выживаемость глаз в группах А, В, С за период 1997–2002 гг. составила 85,7%±13,2% (рис. 9, А), а в группах D, Е – 5,6%±3,8% (рис. 9, В).



**Рис. 9. А – выживаемость глаз в группах А, В, С по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016;**  
**В – выживаемость глаз в группах D, E по протоколам ОПЕС-ОЈЕС, RBL-2003, RBL-2016**  
**Fig. 9. A – eye survival in groups A, B, C according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016;**  
**B – eye survival in groups D, E according to the OPEC-OJEC, RBL-2003, RBL-2016**

Как указывалось ранее, с 2003 по 2015 г. применялся протокол RBL-2003, в соответствии с которым прошло лечение 92 пациента: 32 пациента с бинокулярной формой ретинобластомы (34,78%) и 60 пациентов с монокулярной ретинобластомой (65,22%). За данный период под наблюдением находилось 46 мальчиков (50%) и 46 девочек (50%). Пациентов группы E – 20 (21,74%), D – 45 (48,91%), C – 20 (21,74%), B – 7 (7,61%), A – 0. Общая выживаемость пациентов за период 2003–2015 гг. составила  $97\% \pm 2\%$  (рис. 5, А). Бессобытийная выживаемость была  $82,3\% \pm 4\%$  (рис. 5, В). Общая выживаемость пациентов в группах А, В, С составила 100% (рис. 6, А), бессобытийная выживаемость в данной группе по протоколу RBL-2003 –  $77,4\% \pm 8,1\%$  (рис. 6, В). Общая выживаемость в группах D, E –  $95\% \pm 3\%$  (рис. 7, А), бессобытийная выживаемость в группах D, E –  $84,4\% \pm 4,5\%$  (рис. 7, В). За данный период количество глаз, пораженных опухолевым процессом, составило 124: группа А – 4 (3,23%), группа В – 24 (19,35%), группа С – 27 (21,77%), группа D – 48 (38,71%), группа E – 21 (16,94%). Выживаемость глаз составила  $42,9\% \pm 5,0\%$  (рис. 8). Пятилетняя выживаемость глаз в группах А, В, С за период 2003–2015 гг. составила  $85,5\% \pm 4,8\%$  (рис. 9, А), а в группах D, E –  $23,2\% \pm 5,1\%$  (рис. 9, В).

В следующий период, 2016–2021 гг., было пролечено 42 пациента по протоколу RBL-2016: 14 пациентов с бинокулярной формой ретинобластомы (33,33%) и 28 пациентов с монокулярной ретинобластомой (66,67%). За данный период под наблюдением находилось 19 мальчиков (45,24%) и 23 девочки (54,76%). Пациентов группы E – 5 (11,9%), D – 20 (47,63%), C – 12 (28,57%), B – 5 (11,9%), A – 0. Общая выживаемость пациентов за период 2016–2021 гг. составила 100% (рис. 5, А). Бессобытийная выживаемость составила  $80,5\% \pm 6,2\%$  (рис. 5, В). Общая выживаемость пациентов в группах А, В, С составила 100% (рис. 6, А), бессобытийная выживаемость в данной группе по протоколу RBL-2016 –  $76,5\% \pm 10,3\%$  (рис. 6, В). Общая выживаемость в группах D, E – 100% (рис. 7, А), бессобытийная выживаемость в группах D, E –  $83,3\% \pm 7,6\%$  (рис. 7, В).



За данный период количество глаз, пораженных опухолевым процессом, составило 55: группа А – 6 (10,91%), группа В – 11 (20%), группа С – 13 (23,64%), группа D – 21 (38,18%), группа Е – 4 (7,27%). Выживаемость глаз составила  $75,7\% \pm 6,2\%$  (рис. 8). Пятилетняя выживаемость глаз в группах А, В, С за период 2016–2021 гг. была  $92,6\% \pm 5\%$  (рис. 9, А), а в группах D, Е –  $54,3\% \pm 11,1\%$  (рис. 9, В).

Таким образом, систематизирование лечения, внедрение протокола лечения RBL-2003 с определением прогноза по классификации Reese-Ellsworth в зависимости от размеров, локализации опухоли и наличия отсеков в полости стекловидного тела, визуальный контроль каждые 3–4 недели в период активной фазы лечения, применение системной химиотерапии, лазерного лечения, криотерапии, определение гистологических факторов риска после проведенной энуклеации позволили увеличить общую выживаемость пациентов с ретинобластомой с  $76\% \pm 7\%$  до  $97\% \pm 2\%$  (рис. 5, А). Пациенты с начальными стадиями интраокулярной ретинобластомы за весь период наблюдения имели 100% общую выживаемость; следует отметить, что пациентов с группами А, В, С за период 1997–2021 гг. было всего 46 (27,38%). Общая выживаемость пациентов за период 1997–2015 гг. была существенно ниже в группах с продвинутой стадией ретинобластомы (ОРЕС-ОJЕС –  $75\% \pm 8\%$ , RBL-2003 –  $95\% \pm 3\%$ ).

В последнее десятилетие в развитых странах широкое распространение получили способы локальной доставки цитостатических препаратов при ретинобластоме с целью уменьшения использования системной химиотерапии. В Китае проведено рандомизированное многоцентровое исследование с участием пациентов с монокулярной формой заболевания с продвинутыми стадиями интраокулярной ретинобластомы по Международной классификации. Пациенты первой группы получали внутривенную химиотерапию с включением карбоплатина, этопозида и винкристина в количестве 6 блоков, пациенты второй группы получали 4 курса интраартериальной химиотерапии с включением мелфалана, топотекана и карбоплатина. Период наблюдения составил 38,4 месяца. В результате исследования оказалось, что интраартериальная химиотерапия может значительно улучшить показатели выживаемости глаз у детей с распространенной односторонней ретинобластомой по сравнению с внутривенной химиотерапией, при этом различий в общей выживаемости не было выявлено. Внутриаартериальная химиотерапия может быть приемлемым методом лечения первой линии у детей с распространенной односторонней ретинобластомой [12].

В отличие от исследования, проведенного в Китае, в нашем исследовании при лечении пациентов с продвинутыми стадиями интраокулярной ретинобластомы (D, E) по протоколу RBL-2016 использовалась внутривенная химиотерапия. Однако пациенты с начальной интраокулярной ретинобластомой не получали внутривенную химиотерапию как лечение первой линии. Глаза групп D, E интраокулярной ретинобластомы по протоколу RBL-2016 не подвергались энуклеации после проведения внутривенной химиотерапии при отсутствии осложнений со стороны глазного яблока и уменьшении опухоли. Таким образом, основными изменениями в протоколе RBL-2016 было редуцирование системной химиотерапии в группах А, В, С интраокулярной ретинобластомы и более широкое использование локальной химиотерапии и других консолидирующих методов лечения во всех группах интраокулярной ретинобластомы. В результате анализа было установлено, что редуцирование внутривенной химиотерапии в протоколе RBL-2016 в группах А, В, С не оказывало



влияния на общую выживаемость (100%) и значительно не влияло на бессобытийную выживаемость (ОРЕС-ОЈЕС – 100%, RBL-2003 – 77,4%±8,1%, RBL-2016 – 76,5%±10,3% ( $p=0,4704$ )). Более широкое использование локальных консолидирующих методов лечения позволило сохранить 54,3%±11,1% глаз с продвинутой стадией интраокулярной ретинобластомы, для сравнения: по протоколу ОРЕС-ОЈЕС сохранено 5,6%±3,8%, RBL-2003 – 23,2%±5,1% глаз групп D, E ( $p=0,0003$ ).

## ■ ВЫВОДЫ

1. Внедрение протокола лечения RBL-2003 позволило увеличить общую выживаемость пациентов с 76%±7% до 97%±2%.
2. Пациенты с начальной стадией интраокулярной ретинобластомы при лечении имеют 100% общую выживаемость вне зависимости от протокола лечения.
3. Внедрение интраартериальной химиотерапии и интравитреальных инъекций цитостатических препаратов, редуцирование системной химиотерапии для лечения пациентов с ретинобластомой не повлияло на общую выживаемость ( $p=0,3311$ ) и бессобытийную выживаемость ( $p=0,0936$ ).
4. Протокол RBL-2016 позволил увеличить выживаемость глаз групп A, B, C с 85,7% до 92,6%, однако данное отличие статистически незначимо ( $p>0,01$ ). В то же время выживаемость глаз групп D, E, пролеченных по протоколу RBL-2016, увеличилась с 23,2% (RBL-2003) до 54,3% ( $p<0,01$ ). Таким образом, протокол RBL-2016 позволяет сохранять большее количество глаз с продвинутой стадией интраокулярной ретинобластомы.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grossniklaus H.E. Retinoblastoma. Fifty years of progress. the LXXI Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):875–91. doi: 10.1016/j.ajo.2014.07.025
2. Cassoux N, Lumbroso L, Levy-Gabriel C. Retinoblastoma: Update on current management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(3):290–5. doi: 10.22608/APO.201778
3. Global Retinoblastoma Study Group. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):685–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716
4. Ramasubramanian A, Shields CL. *Retinoblastoma*. New Delhi, India: JaypeeHighlights Medical Publishers Inc; 2012.
5. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2006;25(38):5341–9. doi: 10.1038/sj.onc.1209622
6. Broadus E, Topham A, Singh AD. Survival with retinoblastoma in the USA: 1975–2004. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):24–7. doi: 10.1136/bjo.2008.14384
7. Bereimipour A, Satarian L, Taleahmad S. Investigation of key signaling pathways associating miR-204 and common retinopathies. *BioMed Res Int*. 2021;5568113. doi: 10.1155/2021/5568113
8. Shields C.L., Fulco E.M., Arias J.D. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye*. 2013;27:253–64. doi: 10.1038/eye.2012.175
9. Wang Y, Kunda P.E., Lin J. Cytokine-induced killer cells co-cultured with complete tumor antigen-loaded dendritic cells, have enhanced selective cytotoxicity on carboplatin-resistant retinoblastoma cells. *Oncol Rep*. 2013;29:1841–50. doi: 10.3892/or.2013.2315
10. Souza Filho J.P., Martins M.C., Caissie A.L. Relationship between histopathological features of chemotherapy treated retinoblastoma and p-glycoprotein expression. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(3):279–84. doi: 10.1111/j.1442-9071.2005.00991.x
11. Schaiquevich P, Francis J.H., Cancela M.B. Treatment of retinoblastoma: What is the latest and what is the future. *Front Oncol*. 2022;12:822330. doi: 10.3389/fonc.2022.822330
12. Xuyang Wen, Jiayan Fan, Mei Jin. Intravenous versus super-selected intra-arterial chemotherapy in children with advanced unilateral retinoblastoma: an open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2023 July 31. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00141-4.



Отченаш С.В., Шмак А.И., Ерзинкян Ф.В., Мартынов Е.П., Котов А.А., Рынейская А.Д.  
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской  
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

## Перспективы периоперационной химиотерапии в лечении резектабельного рака поджелудочной железы

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование – Шмак А.И., Котов А.А., Рынейская А.Д.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Отченаш С.В., Ерзинкян Ф.В., Мартынов Е.П.

Подана: 04.07.2023

Принята: 11.08.2023

Контакты: otchenash93@bk.ru

---

### Резюме

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – системное заболевание, которое является серьезной проблемой в онкологии. Темпы роста заболеваемости РПЖ и неудовлетворительные результаты лечения позволяют прогнозировать, что в следующие десятилетия РПЖ станет второй ведущей причиной смерти среди онкологических заболеваний. В настоящее время единственный эффективный и потенциально излечивающий метод лечения резектабельного РПЖ – это хирургическое вмешательство. Протоковая аденокарцинома, составляющая 85–90% всех злокачественных новообразований поджелудочной железы, является агрессивной опухолью с высоким метастатическим потенциалом, чем обусловлен плохой прогноз для жизни у пациентов, которым выполнена радикальная операция и проведена адъювантная химиотерапия. Таким образом, оправданы разработка и внедрение таких методов лечения, как неоадъювантная и периоперационная химиотерапия. В статье представлен обзор литературных данных по лечению РПЖ, рассмотрены основные прогностические факторы опухоли, а также первые результаты разработанного метода комбинированного периоперационного лечения пациентов с резектабельным РПЖ.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, периоперационная химиотерапия, аденокарцинома, выживаемость

---



Otchanash S., Shmak A., Erzinkiani F., Martynov E., Kotov A., Ryneiskaya A.  
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

## Perspectives of Perioperative Chemotherapy in the Treatment of Resectable Pancreatic Cancer

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and design of the study, editing – Shmak A., Kotov A., Ryneiskaya A.; concept and design of the study, collection of material, processing, writing of the text – Otchanash S., Erzinkiani F., Martynov E.

Submitted: 04.07.2023

Accepted: 11.08.2023

Contacts: otchenash93@bk.ru

### Abstract

Pancreatic cancer (PC) is a systemic disease that is a serious problem in oncology. The rate of increase in the incidence of PC and unsatisfactory results of treatment suggest that in the next decades, PC will become the second leading cause of death among cancers. Currently, the only effective and potentially curative treatment for resectable PC is surgery. Ductal adenocarcinoma, which accounts for 85–90% of all malignant neoplasms of the pancreas, is an aggressive tumor with a high metastatic potential, resulting in a poor prognosis for life in patients who underwent radical surgery and received adjuvant chemotherapy. Thus, the development and implementation of such methods of treatment as neoadjuvant and perioperative chemotherapy are justified.

The article presents a review of literature data on the treatment of PC, the main prognostic factors of the tumor, as well as the first results of the developed method of combined perioperative treatment of patients with resectable PC.

**Keywords:** pancreatic cancer, perioperative chemotherapy, adenocarcinoma, survival

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одной из самых серьезных проблем в онкологии. Заболеваемость РПЖ растет быстро и неуклонно, особенно в Европе и Северной Америке [1]. В 2020 г. в мире зафиксировано 496 тысяч случаев, однако, согласно статистике, к 2040 г. число заболевших РПЖ составит 844 тысячи человек [2]. Высокая заболеваемость связана с социально-экономическим развитием, увеличением средней продолжительности жизни населения, особенностями питания, увеличением числа людей с избыточной массой тела и ожирением, повышением качества диагностики. Ожидается, что РПЖ станет второй ведущей причиной смерти среди онкологических заболеваний в развитых странах в следующие десятилетия [3]. Прогностическое исследование бремени рака в 28 европейских странах с использованием модели линейной по времени регрессии Пуассона показало, что РПЖ превзойдет рак молочной железы в качестве третьей ведущей причины смертности от рака к 2025 г. [3]. Наиболее часто встречаемым морфологическим типом опухоли, составляющим 85–90% всех злокачественных новообразований поджелудочной железы, является протоковая аденокарцинома [4]. С учетом отсутствия ранних симптомов и высокого метастатического потенциала клеток протоковой аденокарциномы,

у 80% пациентов РПЖ выявляется в 3–4-й стадиях, что не позволяет проводить хирургическое лечение [4]. Однако даже после радикального хирургического лечения средняя выживаемость составляет 15–20 мес., 5-летняя выживаемость – 8–15%, что связано с ранним прогрессированием опухоли в виде локальных рецидивов и отдаленного метастазирования [5]. В связи с неудовлетворительными результатами лечения РПЖ необходим мультимодальный подход – в последнее время стали активно разрабатываться методы комбинированного и комплексного лечения с использованием в качестве дополнительного противоопухолевого воздействия цитостатиков и ионизирующего излучения [5].

### Прогностические факторы

Результаты лечения РПЖ определяются несколькими прогностическими факторами. К основным из них относятся:

1. Критерий R (радикальность хирургического вмешательства). В литературе указано, что частота резекции R1 составляет 20%, но совершенствование механизмов проведения морфологических исследований увеличило частоту резекции R1 до 80% [6].

В исследовании, проведенном Raut et al., сообщено, что частота резекции R1 составила 16,7%, а у пациентов, перенесших резекцию R1, медиана общей выживаемости составила 21,5 мес. по сравнению с 27,8 мес. у пациентов, перенесших резекцию R0 [7].

В исследовании Andrén-Sandberg A., включавшем 265 пациентов, страдающих РПЖ, перенесших хирургическое вмешательство, сообщается, что резекция R1 была выполнена 49 пациентам (51%), 4 пациентам была выполнена резекция R2. Медиана выживаемости была лучше у пациентов с R0-резекцией по сравнению с пациентами с R1-резекцией (22 мес. против 15 мес.) [8]. Эти исследования доказывают, что положительный край резекции при хирургическом лечении РПЖ является неблагоприятным прогностическим фактором, который выступает биологическим предиктором более агрессивного течения заболевания и неудовлетворительных результатов лечения.

2. Критерий T (первичная опухоль). Fortner et al. сообщают, что в их исследовании размер первичной опухоли был сильным фактором, определяющим прогноз. Средний размер опухоли составил 3,9 см (диапазон 1–7 см). Кривые выживаемости Каплана – Мейера показали 5-летнюю выживаемость 33% для пациентов с опухолью 2,5 см или менее в диаметре (n=12) и 12% для пациентов с более крупными опухолями (n=39). Ни один пациент с опухолью размером более 5 см не прожил более 5 лет [9].
3. Критерий N (поражение регионарных лимфатических узлов). Проведенные исследования показали, что метастатическое поражение лимфатических узлов также является важным прогностическим фактором при РПЖ. Riediger H. et al., проведя анализ 204 резецированных пациентов, обнаружили, что поражение лимфатических узлов является сильным предиктором выживаемости (5-летняя выживаемость 19% без поражения лимфатических узлов против 0% с поражением 3 и более лимфоузлов,  $p=0,003$ ); таким образом, они пришли к выводу о том, что рутинная оценка критерия N может быть полезной не только для индивидуального прогноза, но и для выбора адъювантной терапии [10].



4. Критерий М (наличие отдаленных метастазов). Метастатический опухолевый процесс при РПЖ диагностируется в 60% случаев и характеризуется низкой средней выживаемостью (4–6 мес. против 17–23 мес. у пациентов с локальным опухолевым процессом) [11].
5. Перинеуральная и сосудистая инвазия. В исследовании, проведенном Chatterjee D. et al., было обнаружено, что перинеуральная и сосудистая инвазия влияют на общую выживаемость пациентов. Медиана общей выживаемости у пациентов с перинеуральной инвазией была хуже, чем у пациентов без нее (22 мес. против 36 мес.). Более того, медиана общей выживаемости была лучше у пациентов без сосудистой инвазии по сравнению с противоположной группой (34 мес. против 22 мес.). Также авторы обнаружили, что забрюшинный положительный край резекции коррелировал с наличием как сосудистой, так и перинеуральной инвазии, что говорит о том, что они являются значительными негативными прогностическими факторами [12].
6. Общий статус пациента. В некоторых работах оценивалось влияние общего статуса пациента на выживаемость у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы. В исследовании, проведенном Sezgin C. et al., авторы сообщили, что общий статус был независимым прогностическим фактором общей выживаемости только у пациентов с распространенным РПЖ [13]. В свою очередь, в исследовании, проведенном Tas F. et al., описано, что начальный низкий общий статус (ECOG 2–4) значительно связан с худшей выживаемостью у пациентов со всеми стадиями рака поджелудочной железы [14]. Таким образом, исходный общий статус пациента является значимым прогностическим фактором.  
В табл. 1 приведены основные прогностические факторы при РПЖ.

**Таблица 1**  
**Прогностические факторы при РПЖ**  
**Table 1**  
**Prognostic factors in PC**

Автор	Количество пациентов	Результаты
<b>Хирургический край резекции (R1 против R0)</b>		
Menon et al. [15]	27	Медиана общей выживаемости 14 мес. против недостигнутой
Raut et al. [7]	360	Медиана общей выживаемости 21,5 мес. против 27,8 мес.
<b>Состояние и соотношение лимфатических узлов</b>		
Riediger et al. [10]	204	Соотношение лимфатических узлов было независимым прогностическим фактором
<b>Перинеуральная и сосудистая инвазия</b>		
Chatterjee et al. [12]	86	Медиана общей выживаемости 34 мес. без перинеуральной и сосудистой инвазии против 22 мес. с инвазией
<b>Локализация опухоли</b>		
Park et al. [16]	340	Локализация опухоли была важным прогностическим фактором при однофакторном анализе
Zhang et al. [17]	302	Локализация опухоли в теле и хвосте поджелудочной железы была независимым прогностическим показателем

Окончание таблицы 1

Автор	Количество пациентов	Результаты
<b>Общий статус</b>		
Sezgin et al. [13]	67	Общий статус был независимым прогностическим фактором для общей выживаемости
Tas et al. [14]	335	Исходный низкий общий статус (ECOG 2–4) был значительно связан с худшей выживаемостью
<b>Уровень СА 19-9</b>		
Park et al. [16]	340	Повышенные уровни СА 19-9 (>670 ЕД/мл) являются независимым прогностическим фактором общей выживаемости
Zhang et al. [17]	302	Медиана общей выживаемости 3,8 мес. для пациентов с высоким уровнем СА 19-9 по сравнению с 5,0 мес. для пациентов с нормальным уровнем СА 19-9. Нормализация СА 19-9 в течение 6 мес. после резекции также была независимым благоприятным прогностическим фактором
Humphris et al. [18]	260	Медиана общей выживаемости 25,6 мес. для низкого послеоперационного уровня СА 19-9 по сравнению с 14,8 мес. для высокого уровня СА 19-9

### Методы лечения

В настоящее время единственный эффективный и потенциально излечивающий метод лечения аденокарциномы поджелудочной железы – это хирургическое вмешательство, однако только 10–20% пациентов при полном обследовании подходят под критерии резектабельности [19]. Это обусловлено тем, что протоковая аденокарцинома является высокозлокачественной опухолью с крайне высоким метастатическим потенциалом [4]. Даже у резектабельных пациентов, получивших хирургическое лечение, прогноз для жизни остается неудовлетворительным, чем обусловлена необходимость проведения адъювантной химиотерапии.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что у большинства пациентов, страдающих РПЖ, обнаруживаются микрометастазы, даже когда при клинической визуализации видна только небольшая первичная опухоль, что приводит к раннему рецидиву и смерти после операции. Цель адъювантной химиотерапии – воздействие на микрометастазы и предотвращение ранних послеоперационных рецидивов [20]. Адъювантное лечение рекомендуется для снижения частоты рецидивов пациентам после хирургического лечения РПЖ с pT1–4/N0–1M0, которым выполняется резекция R0/R1. В последние десятилетия благодаря развитию технологий химиотерапии и лучевой терапии у пациентов, которым может быть успешно выполнена хирургическая резекция, 5-летняя выживаемость после адъювантного лечения составляет 27% [21].

В табл. 2 представлены крупные рандомизированные исследования III фазы адъювантного лечения РПЖ.

В течение последнего десятилетия, несмотря на снижение показателей смертности, связанной с резекцией поджелудочной железы, показатели раннего прогрессирования опухолевого процесса в послеоперационном периоде остаются высокими. У пациентов, перенесших только хирургическое вмешательство, 2-летняя выживаемость составляет от 30 до 42% [31].

Таблица 2  
Крупные рандомизированные исследования III фазы адьювантного лечения РПЖ  
Table 2  
Large randomized phase III trials of adjuvant treatment of PC

Исследование	Количество пациентов	Схема лечения	Результат			Прошли курс лечения, %	Итоги испытания
			mDFS (мес.)	Значение p	mOS (мес.)		
GITSG (1985) [22]	43	Наблюдение	NR	NR	20,0	–	Первые признаки эффективности адьювантной терапии
		Разделенный курс ЛТ + 5-ФУ и адьювант 5-ФУ			10,9	62%	
ESPAC-1 (2004) [23]	289	Наблюдение	NR	NR	15,5	–	Первая демонстрация эффективности АХТ
		ХЛТ	NR		13,9	70%	
		5-ФУ/лейковорин	NR		20,1	50%	
CONKO-001 (2007) [24]	354	ХЛТ + 5-ФУ/лейковорин	NR		19,9	NR	Изменение в практике АХТ Gem
		Наблюдение	6,7	<0,001	20,2	–	
ESPAC-3 (2010) [25]	1088	Gem	13,4		22,8	62%	Подтверждение применения Gem в качестве стандартной АХТ
		5-ФУ/лейковорин	14,1	0,53	23,0	55%	
JASPAC-01 (2016) [26]	378	Gem	14,3		23,6	60%	S-1 становится стандартной АХТ в Японии
ESPAC-4 (2017) [27]	730	Gem	11,3	0,0001	25,5	58%	
PRODIGE 24-PA6 (2018) [28]	493	S-1	22,9		46,5	72%	Тенденция в пользу Gem + Cap
		Gem	13,1	0,082	25,5	65%	
APACT (2019) [29]	866	Gem + Cap	13,9		28,0	54%	Изменения в практике применения FOLFIRINOX у пациентов ECOG 0–1
		Gem	12,8	<0,0001	35,0	79%	
CONKO-005 (2017) [30]	436	FOLFIRINOX	21,6		54,4	66%	Лучшая выживаемость в группе комбинированной терапии
		Gem	18,8	0,18	36,2	71%	
		Gem + наб-паклитаксел	19,4		40,5	66%	Первое испытание в группе R0. Худший прогноз у пациентов с повышенным послеоперационным уровнем СА 19-9
		Gem	11,4	0,26	26,5	74%	
		Gem + эрлотиниб	11,4		24,6	66%	

Примечания: FOLFIRINOX – оксалиплатин, иринотекан, лейковорин, фторурацил; NR – не достигнуто; Gem – гемцитабин; АХТ – адьювантная химиотерапия.



Адьювантная химиотерапия была признана эффективной стратегией для продления безрецидивной и общей выживаемости пациентов с резектабельным РПЖ в нескольких клинических испытаниях, таких как ESPAC-1 [23], ESPAC-3 [25], PRODIGE-24 [28]. Однако значительная группа пациентов не в состоянии пройти какую-либо адьювантную терапию: 40–53% пациентов не получают послеоперационного противоопухолевого лечения. В основном это связано с прогрессированием заболевания, хирургическими осложнениями и низким общим статусом, что в конечном итоге влияет на исход заболевания [19]. Эти результаты привели к введению мультимодального лечения (операция + химиотерапия) в качестве «золотого стандарта» в основных международных рекомендациях [19].

В ретроспективном исследовании Tzeng C.-W.D. et al. обнаружили, что при проведении неоадьювантной терапии 83% пациентов получили полный курс лечения по сравнению с 58% в контрольной группе (операция + адьювантное лечение). В контрольной группе причинами невозможности завершения курса лечения были раннее прогрессирование заболевания ( $n=13$ , 26%), серьезные осложнения ( $n=5$ , 10%) и снижение статуса ECOG ( $n=3$ , 6%). Медиана общей выживаемости пациентов, получивших полный курс лечения, была значительно больше, чем у пациентов с неполным лечением (36,0 мес. против 11,0 мес.,  $p<0,001$ ) [32].

Поэтому, принимая во внимание важность мультимодального подхода при РПЖ и трудности в выполнении всего плана лечения, разработка и применение неоадьювантной терапии заслуживают повышенного внимания, поскольку она рассматривается как возможный вариант лечения пациентов с резектабельным, погранично резектабельным и местнораспространенным РПЖ.

Как показало исследование, проведенное E-ANPBA и EORTC в 2019 г. [33], есть множество причин, указывающих на необходимость предоперационного лечения пациентов при резектабельном и нерезектабельном РПЖ. Предоперационная терапия направлена на уменьшение риска развития рецидива и резекций R1 при хирургическом лечении, в случае неоперабельных опухолей после предоперационной терапии увеличивается частота резекций, также теоретическими преимуществами по сравнению с адьювантной терапией являются контроль опухолевого заболевания (воздействие на циркулирующие опухолевые клетки и микрометастазы до операции), более быстрое завершение системной терапии, лучший отбор пациентов (избегание операции в случае прогрессирования болезни при неоадьювантной терапии).

Развитие неоадьювантного лечения резектабельного РПЖ уже более 20 лет представляется интересной альтернативой, но данных сравнительных рандомизированных контролируемых исследований по-прежнему не хватает, отчасти из-за трудностей с набором пациентов.

Преимущества неоадьювантной терапии были изучены и приобретают актуальность даже при резектабельном РПЖ [34], поскольку это помогает увеличить число пациентов, получающих системное лечение, и увеличить частоту резекций R0.

Paravasiliou P. et al. в своей работе сообщают, что неоадьювантная терапия важна для отбора пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием, для которых последующее хирургическое вмешательство не будет эффективным лечением. Также они описывают положительное влияние неоадьювантной терапии на микрометастазы, которые могут присутствовать на момент постановки диагноза [34].



Таблица 3

Основные текущие рандомизированные исследования III фазы неоадьювантного лечения РПЖ

Table 3

Main current randomized trials of phase III neoadjuvant treatment of PC

Исследование (страна)	Запланированное количество участников	Схема лечения	Основная цель
PANACHE-01 (Франция) [36]	160	4 цикла FOLFOX; 4 цикла FOLFIRINOX; хирургическое лечение	Частота завершения химиотерапии
NEPAFOX (Германия)	310	6 циклов FOLFIRINOX; хирургическое лечение	Общая выживаемость
NEOPA (Германия)	410	Гемцитабин 6 недель + 50,4 Гр; хирургическое лечение	+ 30% к 3-летней общей выживаемости
NEOPAC (Швейцария)	310	4 цикла гемцитабин и оксалиплатин; хирургическое лечение	Увеличение DFS на 15% за один год
NorPACT-1 (Норвегия) [37]	90	4 цикла FOLFIRINOX; хирургическое лечение	Снижение смертности за 1 год с 25% до 5%
NEONAX (Германия)	166	Наб-паклитаксел + гемцитабин в качестве периоперационного режима	DFS >55% через 18 мес.
SWOG S1505 (США) [35]	150	FOLFIRINOX; наб-паклитаксел + гемцитабин	2-летняя общая выживаемость

Примечания: FOLFIRINOX – оксалиплатин, иринотекан, лейковорин, фторурацил; FOLFOX – оксалиплатин, лейковорин, фторурацил; DFS – безрецидивная выживаемость.

Исследование PACT15 [31] показало увеличение общей выживаемости после периоперационной PEXG (cisplatin, epirubicin, capecitabine, gemcitabine) по сравнению с адьювантным гемцитабином или адьювантом PEXG + гемцитабин при резектабельном РПЖ, с 5-летней общей выживаемостью 49% (13% у пациентов, получавших только гемцитабин; 24% у пациентов, получавших комбинацию PEXG и гемцитабина).

Первые результаты недавнего рандомизированного исследования (SWOG S1505), посвященного неоадьювантному mFOLFIRINOX в сравнении с Gemcitabine/Nab-paclitaxel для периоперационного лечения при резектабельном РПЖ, выглядят многообещающе: после предоперационной химиотерапии частота полного или почти полного патологического ответа составила 33%, сравнительные результаты между двумя режимами еще не опубликованы [35].

Рекомендации NCCN по-прежнему рассматривают хирургическое вмешательство в качестве первого терапевтического выбора в большинстве случаев лечения резектабельного РПЖ, ограничивая НАХТ только особо отобранными пациентами с высоким риском хирургического вмешательства. Однако неоадьювантное лечение активно изучается как терапевтический вариант для улучшения результатов лечения пациентов и увеличения частоты резекций. В табл. 3 представлены основные текущие рандомизированные исследования III фазы неоадьювантного лечения РПЖ.

### **Разработка комбинированного метода лечения РПЖ**

На базе РНПЦ ОМР имени Н.Н. Александрова в рамках научно-исследовательской работы разработан метод лечения пациентов с резектабельным РПЖ. Цель исследования – повысить эффективность лечения пациентов, страдающих резектабельным РПЖ, путем разработки и внедрения комбинированного метода лечения, включающего использование неоадъювантной химиотерапии, последующую радикальную операцию и курсы адъювантной химиотерапии, и оценить прогностическую и предиктивную значимость циркулирующих опухолевых и стволовых опухолевых клеток.

В доступных источниках научно-медицинской информации нет сочетания таких компонентов мультимодального лечения с применением неоадъювантной и адъювантной химиотерапии у пациентов, страдающих резектабельным РПЖ, что свидетельствует о научной новизне исследования. Впервые будет дана оценка влияния разрабатываемого комбинированного метода лечения резектабельного РПЖ на риск развития и характер локорегионарного рецидива и системное метастазирование. В результате исследования:

- 1) будет изучено влияние неоадъювантной и адъювантной химиотерапии на уровни циркулирующих опухолевых и стволовых опухолевых клеток у пациентов с резектабельным РПЖ;
- 2) будет проведен сравнительный анализ показателей 2-летней общей выживаемости в группах контроля и комбинированного лечения;
- 3) будут разработаны клинические рекомендации по применению комбинированного метода лечения пациентов, страдающих резектабельным РПЖ.

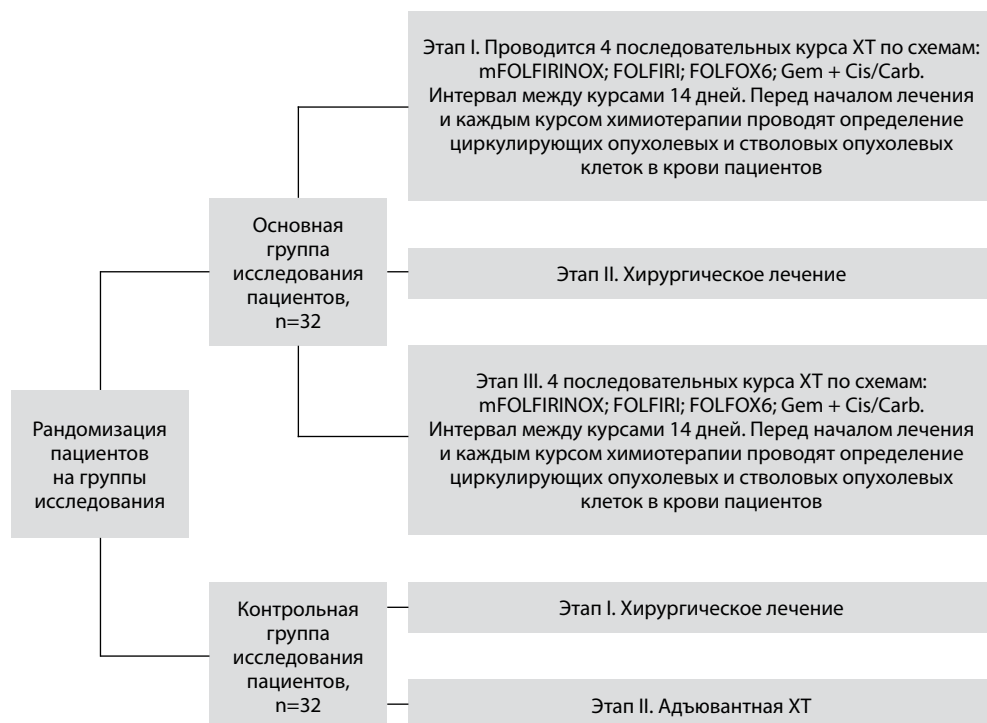
Материалом для исследования служат данные пациентов, находившихся на лечении в РНПЦ ОМР. Пациенты должны соответствовать следующим критериям:

1. Физический статус по шкале ECOG 0–1.
2. Возраст пациентов от 18 до 75 лет.
3. Резектабельный РПЖ T1–3N0–1M0.
4. Наличие морфологической верификации диагноза.

Первичное обследование пациентов, страдающих РПЖ, проводится согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018.

Исследование является рандомизированным. Выбор группы лечения (основная или контрольная) для каждого пациента проводится сотрудником отдела АСУ РНПЦ ОМР с использованием специализированного программного обеспечения «Рандомизация» на основе метода генерации случайных чисел.

Пациенты распределяются в 2 группы – основную и контрольную. В каждую из исследуемых групп планируется рандомизировать 32 пациента. Пациентам в контрольной группе проводится лечение согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 06.07.2018 – хирургический этап, затем 6 курсов АХТ. Пациентам основной группы проводится лечение по схеме: 4 курса НАПХТ в оригинальном режиме – FOLFIRINOX → FOLFIRI → FOLFOX-6 → Gem/Cis – последовательно с интервалом в 14 дней. После завершения НАПХТ проводится хирургическое лечение, затем 4 курса АПХТ по вышеуказанной схеме. Перед началом лечения и каждым курсом химиотерапии на всех этапах проводится определение циркулирующих опухолевых и стволовых опухолевых клеток в крови пациентов. На рисунке представлен дизайн исследования.



**Дизайн исследования разработанного метода комбинированного лечения пациентов, страдающих резектабельным РПЖ**  
**The design of the study of the developed method of combined treatment of patients suffering from resectable PC**

В настоящее время в исследование включены 42 пациента: 22 – в основную группу, 20 – в контрольную.

В основной группе полный курс лечения прошли 6 пациентов, завершили НАПХТ – 11, получают НАПХТ – 5.

Всем пациентам перед каждым этапом лечения проводится определение циркулирующих опухолевых и стволовых опухолевых клеток в крови.

НАПХТ характеризуется удовлетворительной переносимостью, проведена оценка токсичности согласно критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v 5.0) – токсических эффектов 4-й степени во время исследования не наблюдалось. Побочные эффекты во время проведения химиотерапии купировались назначением стандартных медикаментозных средств, редукция доз химиопрепаратов не проводилась.

У 5 пациентов основной группы зарегистрировано прогрессирование заболевания: метастазы в печени – 3 случая, диссеминация по брюшине – 2 случая.

Для оценки эффективности представленного метода комбинированного лечения пациентов с резектабельным РПЖ необходимо завершить рандомизированное исследование.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РПЖ – системное заболевание, особенностями которого являются поздняя диагностика, агрессивные методы лечения, раннее прогрессирование и низкая общая выживаемость. В последние годы появляется все больше данных о значении проведения неoadъювантного лечения, а также периоперационной химиотерапии даже при резектабельных формах РПЖ. Разработка и внедрение новых методов лечения в виде периоперационной химиотерапии при резектабельном РПЖ позволят улучшить показатели радикальности хирургического вмешательства и общей выживаемости пациентов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lambert A., Schwarz L. An update on treatment options for pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1–43. doi: 10.1177/1758835919875568
- Cancer Tomorrow* [IARC – All Rights Reserved 2023 – Data version: 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
- Ferlay J., Partensky C., Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol.* 2016;55:1158–1160. doi: 10.1080/0284186X.2016.1197419
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492
- Lutfi W., Talamonti M.S., Kantor O. Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head. *Surgery.* 2016;160:714–724. doi: 10.1016/j.surg.2016.05.029
- Butturini G., Stocken D.D., Wente M.N. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg.* 2008;143(1):75–83. doi: 10.1001/archsurg.2007.17
- Raut C.P., Tseng J.F., Sun C.C. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007;246:52–60. doi: 10.1097/01.sla.0000259391.84304.2b
- Andrén-Sandberg A. Prognostic factors in pancreatic cancer. *N Am J Med Sci.* 2012;4:9–12. doi: 10.4103/1947-2714.92893
- Fortner J.G., Klimstra D.S., Senie R.T. Tumor size is the primary prognosticator for pancreatic cancer after regional pancreatectomy. *Ann Surg.* 1996. doi: 10.1097/00000658-199602000-00006
- Riediger H., Keck T., Wellner U. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1337–1344. doi: 10.1007/s11605-009-0919-2
- Vincent A., Herman J., Schulick R. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2011;378(9791):607–620. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62307-0
- Chatterjee D., Katz M.H., Lee J.E. Perineural and blood vessel invasion identified after neoadjuvant treatment correlates with poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. American Pancreas Club: 45th Annual Meeting, 2011: May 6–7.
- Sezzin C., Karabulut B., Uslu R. Gemcitabine treatment in patients with inoperable locally advanced/metastatic pancreatic cancer and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:1486–1492. doi: 10.1080/00365520510023819
- Tas F., Sen F., Odabas H. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013;18:839–846. doi: 10.1007/s10147-012-0474-9
- Menon K., Gomez D., Smith A. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEPP). *HPB (Oxford).* 2009;11:18–24. doi: 10.1111/j.1477-2574.2008.00013.x
- Park J.K., Yoon Y.B., Kim Y.T. Survival and prognostic factors of unresectable pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:86–91. doi: 10.1097/01.mcg.0000225657.30803.9d
- Zhang D.X., Dai Y.D., Yuan S.X. Prognostic factors in patients with pancreatic cancer. *Exp Ther Med.* 2012;3:423–432. doi: 10.3892/etm.2011.412
- Humphris J.L., Chang D.K., Johns A.L. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2012;23:1713–1722.
- Ducreux M., Cuhna A.S., Caramella C. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:v56–v68. doi: 10.1093/annonc/mdv295
- Haeno H., Gonen M., Davis M. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell.* 2012;148:362–375. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.060
- Smeenk H.G., van Eijck C.H., Hop W.C. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. *Ann Surg.* 2007;246(5):734–40. doi: 10.1097/SLA.0b013e318156eef3
- Gastrointestinal Tumor Study Group: further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer.* 1987;59:2006–2010. doi: 10.1002/1097-0142(19870615)59:12<2006:aid-cncr2820591206>3.0.co;2-b
- Neoptolemos J., Stocken D., Friess H. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;18(350):1200–1210. doi: 10.1056/NEJMoa032295
- Ueno H., Kosuge T., Matsuyama Y. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer.* 2009;101:908–915. doi: 10.1038/sj.bjc.6605256
- Neoptolemos J., Stocken D., Bassi C. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection. *JAMA.* 2010;304:1073. doi: 10.1001/jama.2010.1275
- Uesaka K., Boku N., Fukutomi A. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet.* 2016;388:248–257. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30583-9



27. Neoptolemos J, Palmer D, Ghaneh P. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:1011–1024. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6
28. Conroy T, Hammel P, Hebbar M. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2395–2406. doi: 10.1056/NEJMoa1809775
29. Tempero M, Reni M, Riess H. A-PACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl.):abstract 4000. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.4000
30. Sinn M, Bahra M, Liersch T. CONKO-005: adjuvant chemotherapy with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine alone in patients after R0 resection of pancreatic cancer: a multicenter randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:3330–3337. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6463
31. Reni M, Balzano G, Zanoni S. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT15): a randomised, open-label, phase 2–3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:413–423. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30081-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30081-5)
32. Tzeng C-W.D., Tran Cao H.S., Lee J.E. Treatment sequencing for resectable pancreatic cancer: influence of early metastases and surgical complications on multimodality therapy completion and survival. *J Gastrointest Surg Of J Soc Surg Aliment Tract*. 2014;18:16–24. doi: 10.1007/s11605-013-2412-1
33. Heinrich S, Besselink M, Moehler M. Opinions and use of neoadjuvant therapy for resectable, borderline resectable, and locally advanced pancreatic cancer: international survey and case-vignette study. *BMC Cancer*. 2019;19:675. doi: 10.1186/s12885-019-5889-5
34. Papavasiliou P, Hofman J, Cohen S. Impact of preoperative therapy on patterns of recurrence in pancreatic cancer. *HPB*. 2014;16:34–39. doi: 10.1111/hpb.12058
35. Ahmad S, Duong M, Sohal D. Surgical outcome results from SWOG S1505: a randomized clinical trial of mFOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel for perioperative treatment of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2020. doi: 10.1097/SLA.0000000000004155
36. Schwarz L, Vernerey D, Bachet J-B. Resectable pancreatic adenocarcinoma neoadjuvant FOLFIRINOX-based chemotherapy a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *BMC Cancer*. 2018;18:762. doi: 10.1186/s12885-018-4663-4
37. Labori K.J., Lassen K., Hoem D. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery first for resectable pancreatic cancer (Norwegian Pancreatic Cancer Trial – 1 (NorPACT-1)) – study protocol for a national multicentre randomized controlled trial. *BMC Surg*. 2017;17:94. doi: 10.1186/s12893-017-0291-1



Фридман М.В.<sup>1,2,3</sup>, Колобухов А.Э.<sup>1</sup>, Прохоров А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский центр опухолей щитовидной железы, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

## Современный подход к морфологической диагностике опухолей щитовидной железы из фолликулярного эпителия

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн – Фридман М.В.; анализ литературных источников и написание статьи – Фридман М.В., Колобухов А.Э.; внесение изменений и дополнений, редактирование статьи – Прохоров А.В.

Подана: 12.07.2023

Принята: 11.08.2023

Контакты: mfridman@tut.by

### Резюме

В 2022 году под эгидой Всемирной организации здравоохранения выпущена очередная (пятая) редакция классификации опухолей щитовидной железы. Важным отличием стало введение новой категории – опухолевые образования низкого риска развития метастазов, выделение группы низкодифференцированных карцином, реклассификация вариантов папиллярного рака щитовидной железы. Целью публикации стало освещение этих и других изменений в помощь практическому врачу.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, опухоли из фолликулярного эпителия

Fridman M.<sup>1,2,3</sup>, Kolobukhov A.<sup>1</sup>, Prokharau A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Centre for Thyroid Tumours, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Belarus

## Current Diagnostic Approach to Follicular-Cell-Derived Thyroid Neoplasms

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and design – Fridman M.; analysis of literary sources and writing of the article – Fridman M., Kolobukhov A.; amendments and additions, editing of the article – Prokharau A.

Submitted: 12.07.2023

Accepted: 11.08.2023

Contacts: mfridman@tut.by

### Abstract

To aid diagnosis and provide prognostic information for practicing doctors the World Health Organization (WHO) has released the 5th edition of the WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumors, with updates relating to the thyroid gland.



Therefore, thyroid tumors divide into new categories such as follicular-cell-derived tumors of low- and high-risk, some variants of papillary thyroid carcinoma were reclassified also. The purpose of the publication was to highlight these and other changes to help the practitioner.

**Keywords:** thyroid, follicular-cell-derived neoplasms

Среди новообразований эндокринной системы по праву считаются наиболее частыми те из них, что развиваются в щитовидной железе (ЩЖ). Длительное время диагностика опухолей ЩЖ в основном проводилась с учетом результата физикального обследования пациента и обнаружение узловых поражений этим методом как раз и становилось показанием к хирургическому лечению в объеме резекции или тиреоидэктомии [1]. Плановая морфологическая диагностика узлов ЩЖ нередко выявляла признаки карциномы, что создавало целый ряд проблем по дальнейшему лечению пациента. Внедрение в клиническую практику ультразвуковой диагностики и тонкоигльной аспирационной биопсии во многом изменило подходы к выбору лечебной тактики. Еще более радикальные трансформации происходят в последнее время в связи с открытиями из области молекулярной генетики: сегодня врач и пациент обсуждают выбор лечебной тактики, варьирующий от динамического наблюдения при доброкачественных процессах или микрокарциномах до тотальной тиреоидэктомии с двухсторонней шейной лимфодиссекцией при клинически значимом раке.

В настоящее время неоспорим тот факт, что в основе канцерогенеза при подавляющем большинстве злокачественных опухолей ЩЖ лежит нарушение работы тирозинкиназного рецептора, приводящего к инициации MAPK внутриклеточного сигнального каскада и стойкой стимуляции фолликулярной клетки к пролиферации. Например, развитие папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) напрямую зависит от взаимоисключающей активации онкогенов. При этом доказано, что клиническое поведение этой опухоли определяется принадлежностью к одному из двух классов молекулярных изменений: BRAF-подобному (активирующая точечная мутация в этом онкогене приводит к замене валина на глютаминовую кислоту в 600-м аминокислотном остатке молекулы синтезируемого белка, BRAF V600E), к которому относят и опухоли с перестройками RET/PTC, NTRK и т. п., и RAS-подобному (к этому классу также причисляют более редкие мутации BRAF K601E, EIF1AX, EZH1, DICER1, PTEN, TSHR). Точечные мутации онкогена RAS выявляют у трети пациентов с фолликулярным раком щитовидной железы [2].

Достижения фундаментальной науки и клинические наблюдения позволили выделить три группы опухолей ЩЖ: доброкачественные (аденома, аденоматозный (узловой) зоб), неоплазии с неуточненным злокачественным потенциалом и низкой степенью риска развития метастазов (low-risk neoplasms) и собственно карциномы. Если критерии диагностики и принципы лечения зоба и аденомы остались прежними [3–6], то две другие категории подверглись существенным изменениям и дополнениям [7]. Основные изменения коснулись группы так называемых фолликулярных опухолей, гистогенез которых связан с эпителием, выстилающим фолликулы ЩЖ. При этом архитектура опухолей повторяет органоспецифичное, фолликулярное строение. Как известно, рак от доброкачественной опухоли отличают два основных



признака – инвазивный рост и метастазирование. Первый из них положен в основу разделения «фолликулярных опухолей» на три группы [8]: неопределенного потенциала злокачественности (опухоли окружены четкой капсулой и/или четко отграничены от ткани щитовидной железы), инкапсулированного инвазивного фолликулярного варианта ПРЩЖ и инвазивных карцином с фолликулярной архитектурой (варианты папиллярного или фолликулярного рака).

На ядерных характеристиках базируется диагностика неинвазивной фолликулярной опухоли с клетками папиллярного рака – NIFTP (8349/1), или, как еще один вариант перевода, «неинвазивная фолликулярная опухоль с изменениями ядер опухолевых клеток папиллярного типа» [9], развивающаяся в результате RAS-подобного типа мутаций. По современным представлениям, эта своеобразная форма опухолевого роста занимает промежуточное положение между узелковой гиперплазией / доброкачественной опухолью (зобом/аденомой) и истинной карциномой (с минимальной или более выраженной инвазией), по сути выступая в роли дисплазии/предрака (в морфологическом понимании этих терминов). Нужно отметить, что понятие дисплазии фолликулярного эпителия существует достаточно давно, но до последнего времени широкого признания не имело. По В.П. Демидову и З.В. Гольберту (1984), этим термином пользовались при описании укрупнения, полиморфизма и гиперхромии ядер, расположении их в 2–3 ряда [1]. Говоря о дисплазии, современные исследователи выделяют три степени ее выраженности в зависимости от распространенности таких кариологических изменений, как 1) укрупнение ядер, 2) их неправильная форма из-за бороздок, включений, скученности при стирании межклеточных границ и 3) гипохромия. Следует обратить внимание на то, что в примере дисплазии 3-й степени В.П. Демидов и З.В. Гольберт [1] демонстрируют папиллярную микрокарциному с типичными наползающими одно на другое просветленными, а вовсе не гиперхромными, ядрами типа «притертых стекол». Если описанные ядерные изменения в неинвазивной опухоли выражены в меньшей степени, чем при NIFTP, то применяют термин «высокодифференцированная опухоль неопределенного потенциала злокачественности» – WDT UMP (8348/1). Если кариологические характеристики ближе к зобу или аденоме, но имеются очаги, подозрительные к инвазии капсулы и сосудов, то диагностируется «фолликулярная опухоль неопределенного потенциала злокачественности» – FT UMP (8335/1).

Также в номенклатуру опухолей с неопределенным потенциалом злокачественности внесена гиалинизированная трабекулярная опухоль (8336/1). Поначалу это новообразование рассматривалось в классификациях ВОЗ как разновидность аденомы (1988), в последующем – как самостоятельная разновидность доброкачественных опухолей (2004 г., 8336/0). Но с недавнего времени (2017) возобладало мнение о том, что достоверно о доброкачественном либо злокачественном поведении опухоли судить невозможно, поскольку для этого новообразования характерно наличие структурных перестроек хромосом с формированием химерного гена RET/PTC1. На светооптическом уровне исследователи отмечали сходство с ядрами клеток ПРЩЖ (борозды, включения), а в строме можно обнаружить псаммомоподобные микрокальцинаты. В собственном материале [10] эта редкая опухоль никогда не метастазировала или рецидивировала, но на этапах дооперационной или интраоперационной диагностики из-за вышеописанных ядерных изменений и особенностей



архитектоники возникали определенные трудности в дифференциации с вариантами медуллярной карциномы и ПРЩЖ.

Таким образом, к новообразованиям группы «low-risk neoplasms» относятся три разновидности «фолликулярных опухолей» и гиалинизированная трабекулярная опухоль, причем три из этих четырех вариантов по тем или иным признакам сближаются с ПРЩЖ.

Существенные изменения коснулись и классификации самой распространенной злокачественной опухоли эндокринных органов – ПРЩЖ. Папиллярный рак (8260/3) получил название вследствие характерной способности к новообразованию сосочковых структур, соединительнотканые стержни которых пронизаны мелкими кровеносными и лимфатическими сосудами [3]. Среди особенностей гистоархитектоники можно указать на частое сочетание классических папиллярных формирований с зонами фолликулярного и солидного строения, причем нередко встречаются карциномы, где сосочки полностью отсутствуют.

В настоящее время не вызывает сомнений гистогенетическое родство всех вариантов ПРЩЖ с главными клетками щитовидной железы, но морфогенез карциномы в каждом индивидуальном случае может значительно различаться. Например, у детей, подростков и молодых взрослых в опухолевых клетках чаще отмечена какая-либо разновидность хромосомной перестройки RET/PTC (особенно в наблюдениях радиоиндуцированных карцином), в то время как новообразованиям у лиц старшей возрастной группы присуща точечная мутация онкогена BRAF (V600E). Для экспансивно растущего или инкапсулированного фолликулярного варианта ПРЩЖ характерна активация онкогена RAS, а в той же разновидности сосочковой карциномы, но с инфильтрирующим ростом, более вероятно обнаружить генетические поломки RET/PTC или BRAF [2]. Интересно, что в карциноме и/или ее метастазах выявлялась только какая-то одна разновидность биологических дефектов, но строгая специфичность описанных молекулярных аномалий по таким характеристикам, как архитектоника или клеточный состав и тем более связь с морфологическими особенностями и/или клиническим течением, пока не доказана. Вне зависимости от окраски цитоплазмы, формы клетки и структурных особенностей опухоль сохраняет высокую степень органной специфичности (относительно зрелое строение), в том числе продукцию коллоида и способность положительно реагировать с антителами к тиреоглобулину (цитоплазма), PAX8 и тиреоидному фактору транскрипции (ядро).

В классификации 2004 г. выделялось более десятка разновидностей ПРЩЖ, но уже по результатам 4-го пересмотра (2017) клиническое значение признавалось только за пятью из них: микрокарциномой (8341/3), фолликулярным (8340/3), инкапсулированным (8343/3), онкоцитарным (8342/3) и столбчатоклеточным (8344/3) вариантами.

Определение папиллярной микрокарциномы менялось вместе с прогрессом в морфологической диагностике опухолей щитовидной железы. Не вызывает сомнений, что наблюдаемый в последние десятилетия рост частоты ПРЩЖ напрямую связан с неограниченной доступностью ультразвукографического исследования и повсеместным использованием тонкоигольной аспирационной биопсии. Именно для этих новообразований стало модным употреблять термины «гипердиагностика» (overdiagnosis), т. е. выявление рака до клинических его проявлений, и «избыточное лечение» (overtreatment). Последнее весьма значимо, так как хирургическое

удаление клинически индолентных и никак себя не проявляющих опухолей не приводит к увеличению продолжительности жизни, но способствует снижению ее качества (тревожность, депрессия, нередко длительное лечение послеоперационных осложнений и др.). С другой стороны, несмотря на малые размеры опухолевого узла (до 10 мм включительно), при тщательном морфологическом исследовании довольно часто (особенно в детском возрасте) обнаруживаются одиночные или множественные метастазы в одной или нескольких группах регионарных лимфатических узлов, что сводит на нет все разговоры о гипердиагностике и избыточном лечении [11, 12]. Исходя из этого, рекомендуется от собирательного термина «микрокарцинома» перейти к описанию морфологического варианта строения опухоли с детальным анализом признаков, ассоциированных с риском развития метастазов, – экстратиреоидное распространение, инвазия лимфатических/кровеносных сосудов, внутрижелезистая диссеминация и т. п. [7].

Базируясь на молекулярно-генетических характеристиках опухоли и ее клинкоморфологических особенностях, в современной классификации было принято решение разделить фолликулярный вариант ПРЩЖ на три формы: это ранее упомянутые 1) опухоли по типу NIFTP, 2) инкапсулированный, но и минимально инвазивный фолликулярный вариант ПРЩЖ (iEFVPTC, 8343/3) и 3) классический папиллярный рак преимущественно фолликулярной архитектоники ( $\geq 90\%$  объема паренхимы опухоли) с инвазивным типом роста, который объединяется с прочими вариантами общим кодом – 8260/3. Авторы классификации [7] «подталкивают» тиреоидных хирургов к радикальному изменению тактики лечения: при экспансивно растущих / инкапсулированных опухолях с морфологическими характеристиками NIFTP либо iEFVPTC с учетом очень низкого риска метастазирования хирургическое лечение может быть ограничено лобэктомией без выполнения лимфодиссекции.

В предыдущие годы рекомендовалось выделять так называемые агрессивные версии ПРЩЖ [13, 14], к которым относили диффузно-склеротический, высококлеточный, столбчатоклеточный, солидный варианты, а также папиллярный рак в сочетании с плоскоклеточным, веретенкоклеточным, гигантоклеточным или плохо дифференцированным раком, а также папиллярный рак в сочетании с мукоэпидермоидным раком и диффузно-узловой (мультинодулярный) фолликулярный вариант папиллярной карциномы. В настоящее время при формировании морфологического диагноза предлагается отмечать наличие в опухоли зон, представленных опухолевыми клетками 1) призматической формы, высота которых в 3 раза превышает ширину (tall cell – высокие клетки), 2) псевдостратифицированными опухолевыми клетками с суб- и супрануклеарными цитоплазматическими вакуолями (columnar cell – столбчатые клетки) и 3) клетками, имеющими форму шляпок гвоздей (hob-nail cell – «клетки-гвоздики»). Это объясняется тем, что наличие такого рода компонента (меньше 30% объема паренхимы опухоли) или вариант строения ПРЩЖ ( $\geq 30\%$ ) ассоциированы с ухудшением показателей выживаемости.

Кроме того, выделена группа опухолей, обозначенная как рак щитовидной железы низкой степени дифференцировки (follicular-derived carcinomas, high-grade). Предполагается, что эта группа опухолей (как правило, низкодифференцированный ПРЩЖ) по клинкоморфологическим характеристикам занимает промежуточное положение между высокодифференцированными формами рака щитовидной железы и анапластическим раком как финальной стадией развития заболевания.



В качестве основных микроскопических критериев для данного вида новообразований выступают спонтанный некроз опухоли и повышенная митотическая активность ( $\geq 5$  фигур митоза на площади в  $2 \text{ мм}^2$ ). И при «агрессивных» вариантах строения ПРЩЖ, и в родственных им низкодифференцированных карциномах обнаруживается хотя бы одна из драйверных или супрессорных мутаций: BRAF V600E, TERT либо TP53.

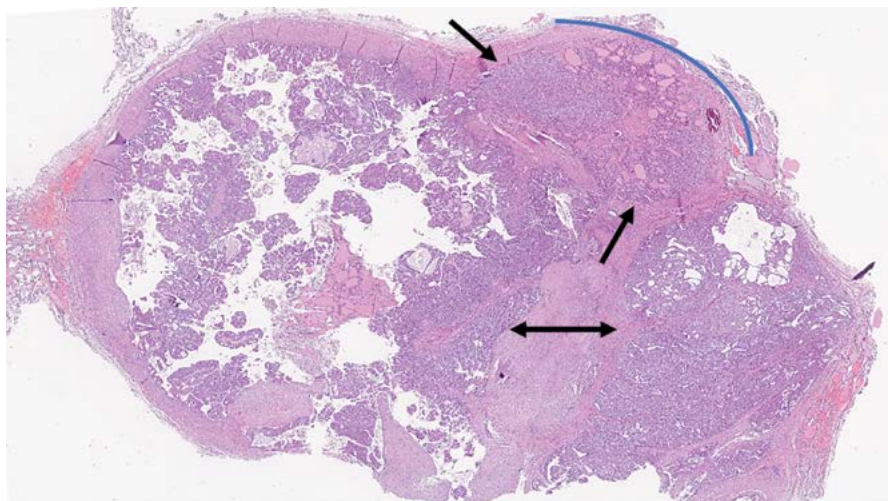
Еще к одному варианту опухолей щитовидной железы с неблагоприятным клиническим течением относится плохо дифференцированный (инсулярный) рак (8337/3). Как правило, развитию этой формы карциномы предшествуют фолликулярный рак щитовидной железы или вышеупомянутые разновидности фолликулярного варианта ПРЩЖ, а критерии дифференциальной диагностики включают характерную архитектуру (солидные, трабекулярные, инсулярные структуры), мелкие темные «перекрученные» (convoluted) ядра, спонтанный некроз опухоли и повышенную митотическую активность ( $\geq 3$  фигуры митоза на площади в  $2 \text{ мм}^2$ ). Очевидно, что дифференциальная диагностика должна включать солидный (трабекулярный) вариант фолликулярного или папиллярного рака, а также эмбриональный (эмбрионально-фетальный) тип аденомы. Важную роль, кроме светооптических характеристик опухоли, играет и результат иммуногистохимических исследований. Так, в более дифференцированных опухолях экспрессия тиреоглобулина выражена, в то время как вследствие катаплазии в участках роста плохо дифференцированной карциномы наблюдается негативный результат окрашивания цитоплазматическими маркерами (thyroglobulin, thyroid peroxidase). Несмотря на признаки снижения дифференцировки, ядерные маркеры, например TTF-1, Pax-8, как правило, сохраняют экспрессию даже и в анапластическом раке.

Оксифильноклеточные (онкоцитарные, Гюртле-клеточные) опухоли щитовидной железы характеризуются наличием дополнительных мутаций в митохондриальной ДНК, приводящих к гиперплазии митохондрий, формированию выраженного митохондриального ретикулума, из-за чего клетки имеют характерный светооптический вид. Возникают ли эти мутации до мутаций, активирующих MAPK-каскад, одновременно с ними или после – остается предметом дискуссии. В зависимости от выраженности в опухоли кариологических характеристик папиллярной карциномы выделяют: Warthin-подобный вариант ПРЩЖ, при котором часто определяется мутация BRAF V600E, онкоцитарный вариант фолликулярного варианта папиллярного рака и онкоцитарный рак (8290/3) как разновидность фолликулярного рака.

Таким образом, современный взгляд на ПРЩЖ сильно отличается от привычных представлений: микрокарцинома перестала ассоциироваться с безобидной индолентной опухолью, случайной находкой, ранней онкологической патологией. Возникла необходимость реклассифицировать фолликулярный вариант папиллярного рака в зависимости от молекулярно-биологических и клинко-морфологических особенностей. Появилось понятие низкодифференцированной карциномы (follicular-derived carcinomas, high-grade).

Следует отметить, что один из вариантов ПРЩЖ, крибриформный (крибриформно-морулярный – КМР), предложено рассматривать, наряду со склерозирующей мукоэпидермоидной карциномой с эозинофилией (точнее – с инфильтрацией стромы эозинофилами), в качестве самостоятельной нозологической единицы в группе пациентов с опухолями щитовидной железы неясного гистогенеза (uncertain

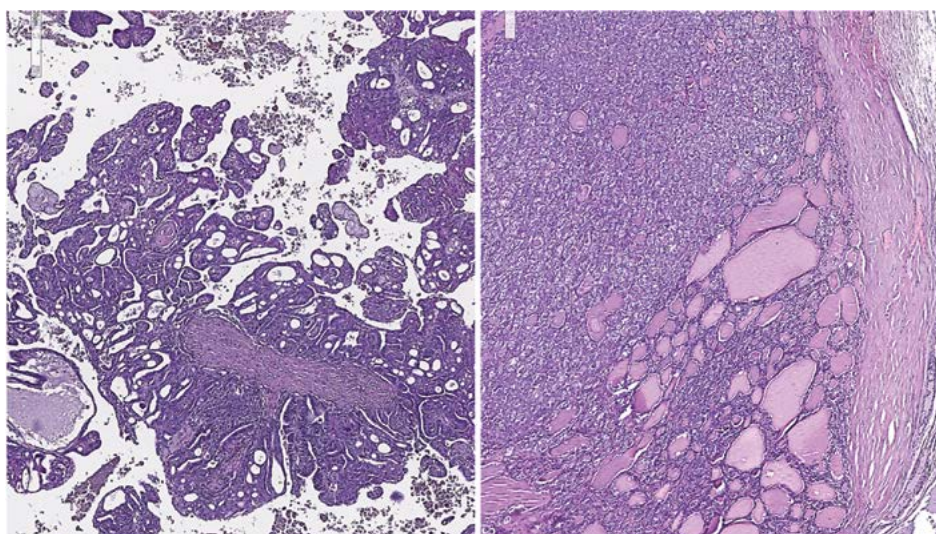
histogenesis). Опухоли неясного гистогенеза по-прежнему описываются среди новообразований мягких тканей, и распространение этого термина на две нозологические формы рака щитовидной железы представляется не совсем оправданным. В частности, располагая одним из самых больших в мировой практике опытом диагностики и лечения КМР [15], считаем правомочным высказать и свою точку зрения по данному вопросу. Действительно, рассмотрение КМР среди вариантов ПРЩЖ всегда выглядело несколько искусственно. Папиллярная архитектура не характерна для этой опухоли, но наблюдается крибриформное строение и наличие солидных скоплений  $p63+$  сквамозных клеток, напоминающих морулу. Также подавляющее большинство опухолевых клеток не имеет кариологических признаков ПРЩЖ (встречаются ядра с просветлениями и бороздками, но в абсолютном большинстве клеток ядра гиперхромные). Но наиболее весомым аргументом для исключения КМР из вариантов ПРЩЖ стало наличие мутаций в гене APC и нарушение в каскаде Wnt-beta-catenin. Тем не менее молекулярно-генетические особенности КМР не противоречат гистогенетической связи этой опухоли с фолликулярной клеткой [16]. Например, в раковых клетках столбчатого типа обычно отсутствуют характерные для ПРЩЖ изменения, но часто выявляют иммуноэкспрессию CDX2 [17], при ПРЩЖ с фиброматозной (фасциитоподобной, десмоидоподобной) стромой в дополнение к мутации BRAF V600E также выявляют CTNNB1-мутацию и ядерную локализацию белка beta-catenin [18]. Действительно, при КМР не выявлены BRAF- или RAS-подобные мутации, характерные для всех прочих новообразований из фолликулярного эпителия, но сохраняется экспрессия TTF-1. В одном из собственных наблюдений (рис. 1–3) нам встретилась двухкомпонентная опухоль, меньшая часть которой имела типичное



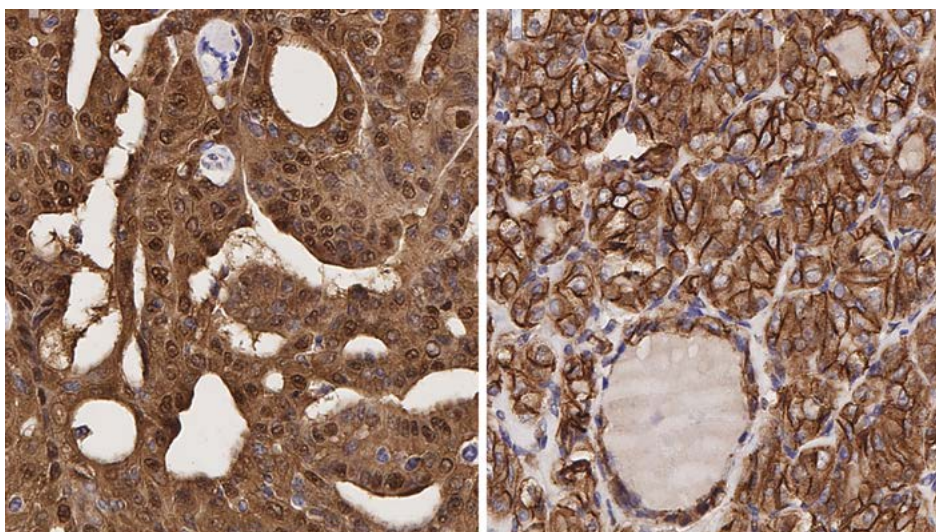
**Рис. 1. Инкапсулированная опухоль щитовидной железы солидно-кистозного строения (фокус фолликулярного строения выделен стрелками и дугой, внутриопухолевые перегородки обозначены двойной стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 8$**

**Fig. 1. Encapsulated thyroid tumor of solid-cystic structure (the focus of the follicular structure is highlighted by arrows and an arc, intra-tumor septa are indicated by a double arrow). Staining with hematoxylin and eosin, zoom  $\times 8$**





**Рис. 2. Разница в строении в разных частях опухоли (папиллярно-крибриформные структуры – слева, фолликулярно-солидные – справа). Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×50**  
**Fig. 2. The difference in structure in different parts of the tumor (papillary-cribriform structures – on the left, follicular-solid – on the right). Staining with hematoxylin and eosin, zoom ×50**



**Рис. 3. Иммуногистохимические особенности при окраске с антителом beta-catenin (клон 17C2): слева – реагируют диффузно и сильно ядра и цитоплазма клеток, выстилающих крибриформные структуры; справа – в зонах фолликулярно-солидного строения диффузно и сильно реагируют только ядерные мембраны; ув. ×400**  
**Fig. 3. Immunohistochemical features when stained with beta-catenin antibody (clone 17C2): on the left, the nuclei and cytoplasm of cells lining cribriform structures react diffusely and strongly; on the right, only nuclear membranes react diffusely and strongly in areas of follicular-solid structure; zoom ×400**

для папиллярного рака строение, а большая – в точности соответствовала критериям диагностики КМР. Результаты многолетнего наблюдения показывают, что вне зависимости от местного распространения КМР, иммуногистохимических особенностей, наличия микроскопических фокусов сосудистой инвазии, у пациентов (100% женщины) не наблюдаются метастазы или рецидивы, и по этому признаку опухоли можно отнести к группе низкого риска с вытекающими из этого выводами о необходимости деэскалации хирургического лечения и более мягком подходе к послеоперационному ведению [15].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что вступившая в действие классификация опухолей щитовидной железы отражает устоявшиеся и проверенные временем принципы диагностики. Выделение группы опухолей с низким риском метастазирования, а также пересмотр отношения к папиллярной микрокарциноме представляется весьма важным и прогрессивным. Использование современной классификации, несомненно, повлечет за собой и изменения в тактике лечения, в том числе более широкое использование органосохраняющих операций и малоинвазивных процедур. Улучшит ли это качество жизни пациентов и станет ли новый подход к диагностике и лечению опухолей щитовидной железы более персонализированным – станет ясно по прошествии длительного временного периода.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Peterson B.E., Chissov V.I. *Early oncological pathology*. M.: Medicina, 1985:112–140. (in Russian)
2. Acquaviva G., Visani M., Repaci A., Rhoden K.J., de Biase D., Pession A., Giovanni T. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology*. 2018;72(1):6–31. doi: 10.1111/his.13380
3. *Histological typing of thyroid tumours. International histological classification of tumours № 11*. World Health Organization, Geneva, 1974.
4. Hedinger C.E. *Histological typing of thyroid tumours. International histological classification of tumours № 11*. Berlin: Springer-Verlag, 1988.
5. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U., Eng C. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. IARC Press: Lyon, 2004.
6. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. *World Health Organization classification of tumours of endocrine organs. 4th edn*. IARC Press: Lyon, 2017.
7. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2022 Sep 19]. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>
8. Xu B., Ghossein R. Evolution of the histologic classification of thyroid neoplasms and its impact on clinical management. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(3):338–347. doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.002
9. Abrosimov A.Y. The new international histological classification of thyroid tumors. *Arkiv Patol*. 2018;80(1):37–45. doi: 10.17116/patol201880137-45. (in Russian)
10. Fridman M.V. Difficulties and errors of morphological diagnosis of trabecular thyroid adenoma. *Medicinskaya panorama*. 2004;11:49–50. (in Russian)
11. Demidchik Yu.E., Demidchik E.P., Fridman M.V., Guminskij A.M., Man'kovskaya S.V., Kondratovich V.A., Samulenko A.N. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: clinical manifestations, diagnostic features and treatment results. *Onkol. zhurn*. 2009;3:5–19. (in Russian)
12. Drozd V., Branovan I., Fridman M., Shigliuk N., Reiners C. MON-508 Clinicopathological Features of Papillary Thyroid Cancer After Fukushima and Chernobyl Accidents. *J Endocr Soc*. 2020;4(Suppl 1):MON-508. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.1324
13. Xu B., Ghossein R.A. Crucial parameters in thyroid carcinoma reporting – challenges, controversies and clinical implications. *Histopathology*. 2018;72(1):32–39. doi: 10.1111/his.13335
14. Baloch Z.W., LiVolsi V.A. Special types of thyroid carcinoma. *Histopathology*. 2018;72(1):40–52. doi: 10.1111/his.13348
15. Lam A.K., Fridman M. Characteristics of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma in post-Chernobyl affected region. *Hum Pathol*. 2018;74:170–177. doi: 10.1016/j.humpath.2018.01.006
16. Echegoyen-Silanes A., Pineda-Arribas J.J., Sánchez-Ares M. Cribriform morular thyroid carcinoma: a case report with pathological, immunohistochemical, and molecular findings suggesting an origin from follicular cells (or their endodermal precursors). *Virchows Arch*. 2023;482:615–623. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03495-9>
17. Enriquez M.L., Baloch Z.W., Montone K.T., Zhang P.J., LiVolsi V.A. CDX2 expression in columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(5):722–6. doi: 10.1309/AJCPXE3PUBWVZCGZ
18. Rebecchini C., Nobile A., Piana S., Sarro R., Bisig B., Gerasimos S.P., Saglietti C., Matter M., Marino L., Bongiovanni M. Papillary thyroid carcinoma with nodular fasciitis-like stroma and  $\beta$ -catenin mutations should be renamed papillary thyroid carcinoma with desmoid-type fibromatosis. *Mod Pathol*. 2017;30(2):236–245. doi: 10.1038/modpathol.2016.173



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.3.016>  
УДК 616-006.441.28(043.3)(476)



Каленик О.А., Конопля Н.Е.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

## Современные аспекты химиоиммунотерапии неходжкинских лимфом

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция, сбор материала, анализ полученных данных, редактирование – Каленик О.А., Конопля Н.Е.

Подана: 27.06.2023

Принята: 11.08.2023

Контакты: [olga.a.kalenik@mail.ru](mailto:olga.a.kalenik@mail.ru)

### Резюме

В статье представлен обзор литературы, посвященный современным аспектам лечения неходжкинских лимфом, включающего химиотерапию, химиоиммунотерапию, клеточные технологии иммунотерапии (CAR-T-терапию), а также собственный опыт применения локально изготовленных CAR-T-клеток для лечения рецидивных и рефрактерных форм диффузной В-крупноклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта.

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, химиоиммунотерапия, CAR-T-терапия

Kalenik V., Konoplya N.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

## Current Aspects of Chemoimmunotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Author's contribution:** concept, material collection, data analysis, editing – Kalenik V., Konoplya N.

Submitted: 27.06.2023

Accepted: 11.08.2023

Contacts: [olga.a.kalenik@mail.ru](mailto:olga.a.kalenik@mail.ru)

### Abstract

The article presents a review of the literature on current aspects of treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL), including chemotherapy, chemoimmunotherapy, cell-based immunotherapy technologies (CAR-T therapy), as well as own experience of using locally constructed CAR-T cells in the treatment of relapsed and refractory forms of diffuse B-cell lymphoma and Berkitt lymphoma.

**Keywords:** non-Hodgkin's lymphoma, chemoimmunotherapy, CAR-T therapy



## ■ ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – это гетерогенная группа злокачественных новообразований, возникающих в результате неопластической клональной пролиферации лимфоцитов. Могут поражаться лимфатические узлы или экстранодальные ткани, или одновременно лимфатические узлы и экстранодальные ткани. Экстранодальное поражение встречается в 20–30% случаев и зависит от типа лимфомы. Так, при периферической Т-клеточной лимфоме экстранодальное поражение диагностируется в 70–80% случаев, а при фолликулярной лимфоме – только в 8–10%. В большинстве случаев болезнь диагностируется в распространенных стадиях. Лимфомы могут происходить из В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов. При любом виде лимфомы злокачественный клон возникает либо из В-лимфоцитов, либо из Т-лимфоцитов, но не из обоих. В-клеточный вариант лимфомы встречается в 80–85% случаев, в странах Азии этот показатель составляет 75%.

Каждый вариант лимфомы классифицируется в соответствии с нормальными лимфоцитами, из которых развиваются лимфомы. Нормальные и трансформированные лимфоциты имеют специфические белковые молекулы, расположенные на мембране клеток или в цитоплазме, которые обозначаются символом CD (cluster of differentiation, кластеры дифференцировки). Методом иммунофенотипирования с помощью антител к конкретным CD можно определить линию лимфомы, а также ее нозологический вариант [1].

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее часто встречающейся формой среди всех неходжкинских лимфом и составляет около 20–30% случаев [2]. Эта форма лимфомы характеризуется агрессивным течением, и без лечения медиана выживаемости составляет менее одного года [3].

## ■ ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

За последние 40 лет подходы к лечению НХЛ значительно изменились: от проведения лучевой терапии (60–80-е гг. прошлого века) и монокимиотерапии алкилирующими цитостатическими препаратами (хлорамбуцил, циклофосфамид) к назначению курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схемам CHOP, CVP, CHOE, высокодозовой химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией костного мозга (ТКМ).

Согласно данным различных исследований, использование современных протоколов лечения пациентов с НХЛ позволяет увеличить уровень общих ответов на терапию, общую выживаемость, длительность ремиссии и уменьшить вероятность возникновения рецидива [4, 5]. Тем не менее, несмотря на потенциальную возможность излечения некоторых видов НХЛ, 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость составляет около 44% и 55% соответственно [6].

В частности, согласно результатам исследования Tilly H. et al. [6], сравнивших эффективность схемы ACVBP (доксорубин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин и преднизолон) и CHOP у пациентов с агрессивной НХЛ с плохим прогнозом, применение режима ACVBP повышало 5-летнюю бессобытийную выживаемость с 29% до 39%, общую выживаемость – с 38% до 46%.

Подходы к терапии НХЛ в последние годы развиваются быстро. Появление новых препаратов, моноклональных антител, антиангиогенных агентов открывают новые возможности лечения. Однако одним из обстоятельств, затрудняющих разработку эффективных схем терапии, является разнообразие неоплазий данного типа.



НХЛ значительно различаются по своим клеточным источникам, иммуноморфологии, цитогенетическим нарушениям.

## ■ РОЛЬ АНТИ-CD20-ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

В настоящее время стандартом лечения В-клеточных CD-положительных НХЛ является включение в различные режимы химиотерапии ритуксимаба [7]. Подход с добавлением этого препарата к курсам ПХТ позволяет достичь удовлетворительных результатов лечения, обеспечивая достаточно высокие показатели выживаемости пациентов с НХЛ.

Механизм действия лечебных моноклональных антител существенно отличается от действия цитостатических препаратов. Они воздействуют на клетки-мишени, которые несут определенные антигены, и практически не оказывают воздействия на другие клетки, органы и ткани.

Ритуксимаб представляет собой синтетическое (генно-инженерное) химерное моноклональное антитело мыши/человека, обладающее специфичностью к CD20-антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов на всех стадиях их созревания, но отсутствует на стволовых и плазматических клетках [8]. Известно также, что ритуксимаб сенсibiliзирует линии В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов и обладает синергическим эффектом при взаимодействии с глюкокортикостероидами [9].

Данный препарат был первым моноклональным антителом, разрешенным для применения при НХЛ, в настоящее время данное лекарственное средство используют также для лечения рефрактерной низкоккачественной лимфомы и при терапии ряда CD20-позитивных В-клеточных злокачественных опухолей [10].

Гибель опухолевых клеток при этом осуществляется как благодаря прямому антипролиферативному действию на индукцию апоптоза [11, 12], так и иммуноопосредованным механизмом, обусловленным антитело- и комплемент-зависимой цитотоксичностью. Известно также, что ритуксимаб сенсibiliзирует линии В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов [13].

Pfreundschuh M. et al. [14] провели рандомизированное исследование на когорте из 824 пациентов, страдавших диффузной В-клеточной лимфомой, по сравнению эффективности 6 циклов ПХТ по схеме CHOP без включения ритуксимаба и аналогичной схемы с использованием указанного таргетного препарата (R-CHOP). Согласно полученным данным, применение ритуксимаба позволило увеличить 3-летнюю бессобытийную выживаемость с 59% в контрольной группе до 79% в группе R-CHOP ( $p < 0,0001$ ) и 3-летнюю общую выживаемость с 84% до 93% ( $p = 0,0001$ ). По данным другого крупного рандомизированного исследования III фазы [15], применение ритуксимаба позволило повысить 7-летнюю бессобытийную выживаемость пациентов с крупноклеточными В-клеточными лимфомами по сравнению со стандартным режимом CHOP с 25% до 42% ( $p < 0,0001$ ), 7-летнюю выживаемость без прогрессирования с 29% до 52% ( $p < 0,0001$ ), а также 7-летнюю общую выживаемость пациентов моложе 70 лет с 38% до 58% ( $p = 0,0037$ ). Sehn L.H. et al., в свою очередь, показали, что использование схемы R-CHOP статистически значимо увеличивает на 18% 2-летнюю

безрецидивную выживаемость, на 25% повышает показатель общей выживаемости и примерно на 50% снижает риск смерти от диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы в течение двух лет [16].

## ■ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИ-CD20-ТЕРАПИИ

По мере накопления клинического опыта стало ясно, что несмотря на высокую эффективность в целом, определенное число пациентов демонстрируют резистентность к ритуксимабу. Наиболее общее определение данного понятия включает недостаточный ответ на терапию ритуксимабом или прогрессирование злокачественного процесса в течение 6 месяцев от начала лечения [17]. Пациенты, у которых было достигнуто уменьшение размеров опухоли, имеют некоторую степень чувствительности к данному препарату, тем не менее могут быть отнесены к группе ритуксимаб-резистентных в случае отсутствия классических критериев частичного или полного ответа на лечение. Согласно данным исследования II фазы по изучению эффективности монотерапии ритуксимабом рецидивных индолентных НХЛ, общая частота ответа составила всего 46% [18]. В то же время Davis T.A. et al. продемонстрировали отсутствие значительной разницы в указанном выше показателе у пациентов с размерами опухоли более и менее 10 см [19]. Ghielmini M. et al. [20] показали более высокую частоту, равную 67%. Резюмируя вышеуказанные данные, можно сделать вывод, что около 30–60% пациентов с индолентными НХЛ, не получавшими ранее таргетную терапию, изначально резистентны к ритуксимабу. Однако следует отметить, что оценка указанной выше частоты ответов основывается на критерии уменьшения размеров опухоли под воздействием терапии. Данный критерий был разработан для оценки эффекта цитотоксической терапии и может не являться столь значимым предиктором неблагоприятного результата лечения моноклональными антителами. Кроме этого, существуют механизмы синергичного действия ритуксимаба и цитостатических препаратов, на основании чего можно предположить, что истинный процент случаев резистентности к ритуксимабу может быть существенно ниже при комбинации данных двух групп противоопухолевых агентов.

Точные причины развития резистентности изучены недостаточно. Одной из возможных причин рефрактерности опухолевых клеток к препарату рассматривается потеря способности лимфоцитов экспрессировать CD20-антиген. Как было показано Foran J.M. et al. [21], более чем у 80% пациентов, получавших ритуксимаб, злокачественные клетки имели не CD20+, аCD 20 / CD79alpha+ фенотип. По мнению Jazirehi A.R. et al. [22], отсутствие восприимчивости клеток НХЛ к данному моноклональному антителу может быть связано с активацией путей выживаемости злокачественных клонов, в частности пути гиперэкспрессии bcl-2-протеина. Указанный факт также отмечен в публикации Mounier et al., посвященной анализу результатов исследования III фазы, включавшем пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, получавших лечение по схеме R-CHOP (основная группа) и CHOP (контрольная группа). Согласно полученным результатам, у пациентов с bcl-2-позитивной опухолью (более 50% экспрессии bcl-2-протеина), получавших R-CHOP, наблюдались более высокая частота ответов на лечение (78% против 60%,  $p=0,01$ ), 2-летняя общая (67% против 48%,  $p=0,004$ ) и бессобытийная (58% против 32%,  $p<0,001$ ) выживаемость по сравнению с группой контроля. В то же время исследователи не обнаружили статистически значимой разницы в частоте



ответа на лечение или в показателях общей выживаемости в изучаемых группах в случае bcl-2-негативной НХЛ [23].

В свою очередь Golay G. et al. [24] сообщили о важной роли CD55- и CD59-антигенов в регулировании комплементзависимой цитотоксичности. Согласно полученным авторами данным, повышение экспрессии указанных антигенов может являться одним из путей развития резистентности к ритуксимабу путем ингибирования данного компонента механизма действия препарата. Немаловажную роль в механизме развития резистентности к ритуксимабу может играть повреждение функций клеточных медиаторов антителозависимой цитотоксичности. Beers S.A. et al. показали, что снижение экспрессии CD20-антигена также является одной из причин данного феномена [25]. Однако следует отметить, что истинный вклад каждого из описанных механизмов в развитие устойчивости к действию ритуксимаба в настоящее время не установлен.

## ■ ТЕРАПИЯ РЕЦЕДИВНЫХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

Пациенты, у которых развивается рецидив заболевания после первой линии химиотерапии, примерно в 40–60% случаев могут достичь ремиссии с помощью химиотерапии второй линии [26]. Для пациентов с хорошим общим состоянием и отсутствием нарушений функции жизненно важных органов и систем целью этой терапии является достижение полного ответа с последующей консолидацией аутологичной трансплантации гемопоэтических периферических стволовых клеток (аутоТПСК). Стандарт лечения второй линии терапии для пациентов, подходящих для трансплантации, включает ритуксимаб и комбинированную химиотерапию, такую как ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) или DHAP (дексаметазон, цитарабин и цисплатин) и другие. В крупном рандомизированном исследовании пациенты с рецидивом ДВКЛ получали R-ICE в сравнении с R-DHAP (CORAL study). Авторами было показано, что у 63% пациентов удалось достигнуть объективного эффекта на любой режим терапии с частотой полного ответа 26% [27]. Ответ на вторую линию химиотерапии является основным прогностическим фактором исхода заболевания после проведения аутоТПСК, поскольку только пациенты, достигшие полного ответа на терапию, имеют шансы на излечение [28].

Пациенты, у которых развился рецидив после аутоТПСК, имеют очень плохой прогноз. Медиана общей выживаемости в таких случаях составляет 9,9 месяца [29].

В то же время большинство пациентов после второй линии терапии не могут являться кандидатами на аутоТПСК из-за рефрактерности к химиотерапии или возраста, сопутствующих заболеваний сердца, легких, печени или почек. Пациенты, не подходящие на трансплантацию, практически не имеют возможности для лечения. Эти неблагоприятные исходы демонстрируют потребность в новых терапевтических подходах для пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ДВКЛ. На сегодняшний день наиболее перспективным методом лечения этой категории пациентов является иммунотерапия.

## ■ ИММУНОТЕРАПИЯ (T-CAR-ТЕРАПИЯ)

Химерный антигенный рецептор (chimeric antigen receptor, CAR) представляет собой рекомбинантный рецептор, который дает возможность Т-клеткам активироваться и взаимодействовать со злокачественной клеткой.

Т-клетки играют важную роль в разрушении опухолевых клеток в организме. Исследования с ингибиторами иммунных контрольных точек и инфильтрирующими опухоль лимфоцитами продемонстрировали огромный потенциал Т-клеток для лечения злокачественных новообразований. Т-клетки должны обладать соответствующей специфичностью для опухоли, присутствовать в достаточном количестве, преодолевать любые местные иммуносупрессивные факторы.

Инженерная аутологичная клеточная терапия – это процесс, при котором из крови пациента извлекаются Т-лимфоциты. Затем в хромосомы Т-лимфоцитов встраивают ДНК, кодирующую CAR, и клетка начинает продуцировать на своей поверхности те самые химерные, то есть искусственно созданные, не существующие в природе рецепторы.

Способность генетически проектировать Т-клетки человека и использовать их для уничтожения опухолевых клеток у пациентов была продемонстрирована в ряде исследований и открыла возможности для лечения пациентов с различными злокачественными новообразованиями, включая В-клеточные лимфомы, экспрессирующие антиген CD19.

CD19 – это трансмембранный белок массой 95 кД, который экспрессируется только в линии В-клеток начиная со стадии пре-В-клеток до конечной стадии дифференцировки и не экспрессируется в плюрипотентных гемопоэтических стволовых клетках или большинстве плазматических клеток. Паттерн экспрессии CD19 сохраняется при В-клеточных злокачественных новообразованиях, включая все подтипы В-клеточных НХЛ, хронический лимфолейкоз и В-клеточный острый лимфобластный лейкоз [30].

Химерный антигенный рецептор (CAR) является рекомбинантной белковой молекулой, конструируемой с помощью методов геной инженерии. Базовая структура рецептора включает: эктодомен, чаще однонитевой вариативный фрагмент (scFv), полученный из моноклонального антитела, нацеленного на выбранный антиген (т. е. CD19); шарнирный регион (пептидный линкер, фрагмент белков CD8 или IgG), который связывает эктодомен с трансмембранным доменом (соответствующий домен молекул CD8 или CD28), заякоренным в мембране; и, наконец, эндодомен, расположенный во внутриклеточном пространстве и отвечающий за передачу сигнала (минимальный эндодомен включает цепь CD3). Молекулы CAR второго поколения содержат, помимо сигнального домена (CD3), ко-стимулирующие домены, например, цитозольные домены CD28 или 4-1BB, обеспечивающие полноценную активацию и пролиферацию Т-клеток [31].

Первоначальные исследования анти-CD19 CAR-Т-клеток для лечения пациентов с лимфомами были проведены в отдельных исследовательских центрах и включали разнообразную популяцию рефрактерных В-клеточных НХЛ, включая ДВКД, фолликулярную лимфому, медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфомы маргинальной зоны и трансформированные фолликулярные лимфомы.

Первое исследование с использованием CAR-Т-клеток, продемонстрировавшее активность при ДВКЛ, было проведено в NCI с использованием конструкции CD28-CD3 CAR (позже лицензированной Kite Pharma для разработки под названием *axicabtagene ciloleucel*). В исследование были включены девять пациентов с рефрактерной агрессивной В-клеточной НХЛ. CAR-Т-клетки были успешно изготовлены с первой попытки. Режим кондиционирования состоял из циклофосфида (общая



доза 60 мг/кг) с последующим введением флударабина в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 5 дней [32]. Из 7 пролеченных пациентов у 5 был достигнут полный ответ и у 2 – частичный. У всех пациентов зарегистрирована продолжительная ремиссия: от 38 до 56 месяцев [33].

Исследователи из Пенсильванского университета разработали альтернативный анти-CD19 CAR, используя 4-1BB в качестве ко-стимулирующего домена (так называемый CTL019). У 28 оцениваемых пациентов частота объективных ответов составила 64%, причем у 57% пациентов отсутствовала прогрессия при медиане наблюдения 28,6 месяца. Медиана продолжительности ответа не была достигнута, но 86% ответивших пациентов находились в ремиссии при последнем наблюдении [34].

Эти ранние моноцентровые исследования показали значительную анти-лимфому активность при агрессивных В-клеточных НХЛ и привели к разработке многоцентровых исследований в сотрудничестве с фармацевтическими компаниями.

Учитывая эффективность клеточной терапии в многоцентровых исследованиях, несколько конструкций CAR-T-клеток были лицензированы фармацевтическими компаниями для разработки в качестве терапии лимфомы.

С 2016 г. было проведено три основных многоцентровых исследования продуктов на базе CAR-T-клеток. Это исследование ZUMA-1 (использовали axicabtagene ciloleucel, продукт Kate Pharmaceuticals), исследование JULIET (использовали tisagenlecleucel, продукт Novartis) и TRANSCEND (использовали lisocabtagene maraleucel, продукт Bristol Myers Squibb).

Общая структура трех анти-CD19 CAR-T-клеточных продуктов – axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel и lisocabtagene maraleucel – сходна в том, что использовался один и тот же одноцепочечный вариабельный фрагмент (от антитела FMC63) и домен CD3 для внутриклеточной сигнализации. Однако имеются различные комбинации трансмембранных и ко-стимулирующих доменов. В axicabtagene ciloleucel используются фрагменты молекулы CD28 в качестве трансмембранного и ко-стимулирующих доменов, в tisagenlecleucel используется фрагмент молекулы CD8 для трансмембранного домена и 4-1BB для ко-стимулирующего, а в lisocabtagene maraleucel используется трансмембранный домен от CD28 и домен 4-1BB для ко-стимуляции.

В каждое из трех исследований было включено около сотни пациентов с рецидивной/рефрактерной ДВКЛ. В исследовании JULIET, фаза 2 tisagenlecleucel, 48 (52%) из 93 пролеченных пациентов достигли объективного ответа при медиане наблюдения 14 месяцев [35]. В исследовании ZUMA из 167 пациентов 53% имели объективный ответ, а 39% – полный ответ, медиана наблюдения составляла 40 месяцев, медиана безрецидивной выживаемости – 11,1 месяца. В промежуточном анализе TRANSCEND, фаза 1–2 исследования lisocabtagene maraleucel, 80% пациентов из 73 достигли объективного ответа с медианой наблюдения 8 месяцев [36].

## ■ СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

С июня 2021 г. по январь 2023 г. в проспективное нерандомизированное исследование включено 8 пациентов, получавших лечение в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» по поводу НХЛ.

У 4 пациентов заболевание было первично-рефрактерным, у 4 – рефрактерность развилась в ходе последующей терапии, в том числе у двух пациентов после аутотрансплантации ПСК. Наиболее распространенным морфологическим вариантом была ДВКЛ – четыре пациента, у двух – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, один пациент имел лимфому Беркитта, еще один – фолликулярную лимфому 3а-степени злокачественности.

Анти-CD19-химерный рецептор второго поколения был сконструирован из анти-CD19 scFv-фрагмента антитела, трансмембранного домена CD28, сигнальных доменов белков 4-1BB и CD3z и трансдуцирован в Т-лимфоциты в составе лентивирусного вектора S4. Клеточный продукт был получен путем сепарации и отдельного процессинга CD4- и CD8-лимфоцитов в присутствии интерлейкина-7 и интерлейкина-15.

CAR-T-клеточная терапия проведена пациентам после предшествующей лимфодеплецирующей химиотерапии. Оценка экспансии и персистенции CAR-T-клеток проводилась методом проточной цитометрии. Эффективность терапии оценивалась по результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с использованием 18F-ФДГ.

После введения экспансия CAR-T-клеток отмечалась у всех 8 пациентов, что сопровождалось В-клеточной аплазией. Медиана наблюдения составила 113 дней (диапазон 22–529 дней). Частота объективных ответов составила 100% (7/7), полная ремиссия достигнута у шести пациентов, частичная – у одного. Один пациент умер от осложнений до достижения клинического ответа. Общая выживаемость составила  $88 \pm 12\%$ . Синдром выброса цитокинов и нейротоксичность не наблюдались у 6 из 8 пациентов, несмотря на большую опухолевую нагрузку.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения пациентов с агрессивными НХЛ, не достигших полного ответа на первую линию терапии с применением стандартных протоколов, являются неудовлетворительными, что диктует необходимость поиска принципиально новых подходов. На сегодняшний день наиболее перспективным методом лечения пациентов является персонифицированная терапия, основанная как на молекулярно-генетических прогностических факторах (в частности подтипе опухоли при терапии первой линии), так и на проведении иммунотерапии с использованием химерного антигенного рецептора (анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия) у пациентов с рецидивной/рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, являющаяся на сегодняшний день наиболее перспективным направлением инженерной клеточной терапии. Проведенное нами исследование продемонстрировало эффективность и безопасность локально изготовленных CAR-T-клеток для лечения пациентов с рефрактерным течением агрессивных В-клеточных лимфом, однако необходимы дополнительные исследования с включением большего количества пациентов и более длительным периодом наблюдения.



## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. King J.F., Lam J.T. A practical approach to diagnosis of B-cell lymphomas with diffuse large cell morphology. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2020; 144 (2):160–7.
2. Sehn L.H., Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 2021;384:842–58.
3. Holdsworth F. et al. A guide to Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: similarities and differences. *Br. J. Nurs.*, 2021;23:16–22.
4. Philip T. et al. Autologous BMT as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 1995;333:1540–45.
5. Herbst C. et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Haematologica*, 2010;95:494–500.
6. Tilly H. et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2003;102:4284–4289.
7. Habermann, T.M. Antibody therapy in aggressive lymphomas. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2007;123:257–264.
8. Pedersen I.M. et al. The chimeric anti-CD 20 antibody rituximab induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells through a p38 mitogen activated protein-kinase-dependent mechanism. *Blood*, 2002;99:1314–19.
9. Selenko N. et al. CD 20 antibody (C2B8)-induced apoptosis of lymphoma cells promotes phagocytosis by dendritic cells and cross-priming of CD8+ cytotoxic T cells. *Leukemia*, 2001;15:1619–26.
10. Salles G. et al. Rituximab in B-Cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience. *Adv. Ther.*, 2017;34:2232–73.
11. Hofmeister J.K. et al. Clustered CD20 induced apoptosis: src-family kinase, the proximal regulator of tyrosine phosphorylation, calcium influx, and caspase 3-dependent apoptosis. *Blood Cells Molecules and Diseases*, 2000;26:133–43.
12. Mathas S. et al. Anti-CD20- and B-cell receptor-mediated apoptosis: evidence for shared intracellular signaling pathways. *Cancer Res.*, 2000;60:1170–76.
13. Zinzani P.L. et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2004;22:2654–61.
14. Pfreundschuh M. Et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet. Oncol.*, 2006;7:379–91.
15. Fisher R.I. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005;23:5027–33.
16. Sehn L.H. et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J. Clin. Oncol.*, 2005;23:5027–33.
17. Récher C. et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2011;378:1858–67.
18. Zhang L. et al. Pros and cons of rituximab maintenance in follicular lymphoma. *Cancer. Treat. Rev.*, 2017;58:34–40.
19. Davis T.A. et al. Rituximab Anti CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's Lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2000;18:32135–143.
20. Ghelmini M. et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*, 2004;103:4416–23.
21. Foran J.M. et al. Loss of CD20 expression following treatment with rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20): a retrospective cohort analysis. *Br. J. Haematol.*, 2001;114:881–3.
22. Jazirehi A.R., Vega D., Bonavida B. Development of rituximab – resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy. *Cancer Res.*, 2007;65:1270–81.
23. Mounier N. et al. Rituximab plus CHOP overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2003;101:4279–84.
24. Golay J. et al. CD20 levels determine the in vitro susceptibility to rituximab and complement of B-cell chronic lymphocytic leukemia: further regulation by CD55 and CD95. *Blood*, 2001;98:3383–89.
25. Beers S.A. et al. Antigenic modulation limits the efficacy of anti-CD20 antibodies: implications for antibody selection. *Blood*, 2010;115:5191–01.
26. Moore D.C. et al. New and emerging therapies for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2022;28:1848–58.
27. Gisselbrecht C. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J. Clin. Oncol.*, 2010;28:4184–90.
28. Armandi P. et al. Prognostic factors for patients with diffuse large B cell Lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplant in the positron emission tomography era. *B. J. Haematol.*, 2013;16:608–17.
29. Nagle S.J. et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am. J. Hematol.*, 2013;88:890–94.
30. Hammer O. CD19 as an attractive target for antibody-based therapy. *MAbs.*, 2012;4:571–77.
31. Brudno J.N., Kochenderfer J.N. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2018;15:31–46.
32. Kochenderfer J.N. et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J. Clin. Oncol.*, 2015;33:540–49.
33. Kochenderfer J.N. et al. Long-duration Complete remissions of diffuse large B cell lymphoma after anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy. *Mol. Ther.*, 2017;25:2245–53.
34. Schuster S.J. et al. Treatment with chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) results in durable remissions in patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphomas of germinal center and non-germinal center origin, "double hit" diffuse large B cell lymphomas, and transformed follicular to diffuse large B cell lymphomas. *Blood*, 2016;128:3026–32.
35. Schuster J. et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet. Oncol.*, 2021;22:1403–15.
36. Abramson J.S. et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. *J. Clin. Oncol.*, 2018;36 (suppl): abstr. 7505.





Короткевич П.Е., Смирнов С.Ю., Медведь А.В., Пивоварчик С.Н.✉, Субоч Е.И.,  
Малькевич В.Т., Портянко А.С.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской  
радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

## Жидкостная биопсия с использованием циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста –  
Короткевич П.Е., Смирнов С.Ю., Медведь А.В., Пивоварчик С.Н., Субоч Е.И., Малькевич В.Т., Портянко А.С.

Подана: 09.08.2023

Принята: 15.09.2023

Контакты: [serginio0290@rambler.ru](mailto:serginio0290@rambler.ru)

### Резюме

---

Рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в мире. Историческим «стандартом» биологического материала для проведения молекулярно-генетического тестирования является опухолевая ткань. Альтернативным минимально инвазивным методом изучения молекулярных характеристик опухоли является жидкостная биопсия. Наиболее перспективным и изученным субстратом для анализа является циркулирующая опухолевая ДНК (цодНК) плазмы крови. Данный подход характеризуется малой инвазивностью, простотой многократного получения биоматериала и достаточно высокой концентрацией цодНК у пациентов с распространенными формами опухолей.

В статье отражены методология анализа цодНК, возможности использования цодНК для диагностики молекулярно-генетических нарушений, мониторинга эффективности проводимого лечения и выявления механизмов резистентности у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, а также оценки минимальной остаточной болезни после радикального лечения.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, жидкостная биопсия, циркулирующая опухолевая ДНК, минимальная остаточная болезнь

---



Korotkevich P., Smirnov Yu., Medved A., Pivovarchik S., Suboch E., Malkevich V.,  
Portyanko A.

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

## Circulating Tumor DNA Liquid Biopsy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and design of research, editing, material collection, processing, text writing – Korotkevich P., Smirnov Yu., Medved A., Pivovarchik S., Suboch E., Malkevich V., Portyanko A.

Submitted: 09.08.2023

Accepted: 15.09.2023

Contacts: serginio0290@rambler.ru

### Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer and cancer-related mortality worldwide. Tissue biopsy is the gold-standard diagnostic method used to confirm the diagnosis of cancer and to identify actionable targets. Liquid biopsy is a minimally invasive alternative to tissue biopsy. The most promising and studied tumor-derived material is circulating tumor DNA (ctDNA) detectable in the blood. This approach is characterized by low invasiveness, ease of repeated examination and a sufficiently high concentration of cDNA in patients with advanced disease.

The methodology of ctDNA analysis, the possibility of using ctDNA for the assessment of oncogenic driver alterations, treatment response monitoring and identifying resistance mechanisms in patients with metastatic non-small cell lung cancer, as well as assessing the minimal residual disease after radical treatment, are described in the article.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, liquid biopsy, circulating tumor DNA, minimal residual disease

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в мире. В 2018 г. в Европе диагностировано 470 000 новых случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), и практически половине из них установлена IV стадия опухолевого процесса [11].

Основополагающим принципом современной лекарственной противоопухолевой терапии является индивидуализация лечения на основании предиктивных молекулярных маркеров. Историческим «стандартом» биологического материала для проведения молекулярно-генетического тестирования является опухолевая ткань. Тем не менее нередко возникают серьезные ограничения ее использования, связанные со сложностью выполнения тканевой биопсии, недостаточным количеством образца для исследования и гетерогенностью опухоли, особенно у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне проводимого лечения [29, 43].

Альтернативным минимально инвазивным методом изучения молекулярных характеристик опухоли является жидкостная биопсия. Данная опция как новая диагностическая концепция появилась в 2010 г. и была использована для анализа циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови онкологических пациентов. В настоящее время материалом для проведения исследования являются не только ЦОК, но и циркулирующие нуклеиновые кислоты (циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК), внеклеточные РНК, микроРНК, опухоль-специфическая метилированная ДНК), внеклеточные везикулы (экзосомы), а также измененные опухолью тромбоциты [3, 4, 37, 48].

### **Источники цоДНК**

Наиболее часто используемым источником для выделения цоДНК является плазма крови. Данный подход характеризуется малой инвазивностью, простотой многократного получения биоматериала и достаточно высокой концентрацией цоДНК у пациентов с распространенными формами опухолей. С клинической точки зрения цоДНК плазмы является наиболее изученной и подходящей альтернативой тканевому генотипированию при солидных опухолях, включая НМРЛ, при котором определение EGFR-мутаций в плазме крови впервые вошло в клиническую практику [6, 41]. Следует отметить, что в некоторых ранних работах по изучению прогностической и диагностической значимости цоДНК у онкологических пациентов наряду с плазмой использовалась сыворотка крови [36]. Однако в работе Lee и соавт. было показано, что сыворотка содержит большее количество неопухолевой свободно циркулирующей ДНК (сцДНК), тем самым затрудняя диагностику опухоль-специфичных ДНК-маркеров [23, 24].

В качестве высоко репрезентативных источников цоДНК также можно отметить плевральный/перикардальный выпот и цереброспинальную жидкость [35, 63]. Несмотря на определенные преимущества данных подходов (высокая концентрация цоДНК и практически полное отсутствие примесей неопухолевой цоДНК соответственно), они являются узкоспециализированными и данные виды биоматериала используются значительно реже плазмы крови в связи с высокой инвазивностью получения биологического образца. Стоит отметить, что исследование цоДНК, полученной из цереброспинальной жидкости, более информативно в сравнении с плазмой крови при анализе молекулярного профиля опухоли у пациентов с НМРЛ при наличии интракраниальных метастазов [60].

Бронхоальвеолярный лаваж является малоинвазивной диагностической процедурой и не уступает плазме крови в качестве биоматериала для детекции цоДНК при использовании метода ультраглубокого секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS). Однако технологическая сложность процедуры затрудняет серийный забор материала для количественного мониторинга цоДНК [47].

С научной точки зрения определенный интерес представляют такие источники цоДНК, как моча и слюна. В первом случае правильнее будет говорить о трансреальной опухолевой ДНК, т. е. цоДНК плазмы, прошедшей через почечную фильтрацию. Эта особенность влечет ряд специфичных ограничений: размер фрагментов цоДНК (менее 250 нуклеотидов) и различная скорость накопления цоДНК в моче, которая определяется индивидуальными особенностями клубочковой фильтрации



пациентов [53]. Малая концентрация цоДНК в обоих типах вышеуказанного биоматериала требует специальных подходов к ее обнаружению. Так, при работе с мочой используются большие объемы биоматериала (до 100 мл) [44]. Это приводит к значительному разбавлению цоДНК и, как следствие, необходимости использования методов детекции с высокой аналитической чувствительностью. Слюна, в свою очередь, содержит ультракороткие фрагменты цоДНК (40–60 нуклеотидов), которые нельзя амплифицировать с использованием классической технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для их обнаружения был разработан высокочувствительный метод электростимулированного высвобождения и измерения (electric field-induced release and measurement; EFIRM), позволяющий выявлять отдельные мутации в генах (EGFR и др.) [27]. Данная особенность, несмотря на высокую чувствительность метода, сильно ограничивает круг пациентов с НМРЛ, у которых он может быть использован.

### **Методология анализа цоДНК**

Современные методы экстракции сцДНК позволяют получить ее общий пул, состоящий как из цоДНК, так и циркулирующих нуклеиновых кислот неопухолевого происхождения, например, ДНК лейкоцитов периферической крови при работе с плазмой. В связи с этим актуальным является использование подходов к снижению концентрации последней при выделении: обработка плазмы в течение не более 1 часа с момента забора образца или использование специальных пробирок со стабилизатором; дополнительное ультрацентрифугирование образцов [22]. Стоит отметить, что вне зависимости от дальнейшего метода детекции цоДНК, важное значение имеет объем биоматериала: в текущих рекомендациях Европейской ассоциации медицинских онкологов по использованию цоДНК в клинической практике достаточным считается объем от 8 до 10 мл плазмы крови [50].

Исследование цоДНК в общем пуле сцДНК основано на детекции опухоль-специфичных молекулярно-генетических нарушений, таких как мутации, метилирование или копияность генов, фьюжен-гены, оценка транскриптомного профиля или профиля экспрессии некодирующих РНК. Стоит отметить, что определение экспрессии протеина PD-L1 возможно только в опухолевой ткани иммуногистохимическим методом. Наибольшее распространение в научной и клинической практике получили методы исследования цоДНК, основанные на выявлении мутаций в одиночных генах (EGFR, PIK3CA и др.) или использовании генных панелей (FoundationOne\_Liquid) [FoundationOne\_Liquid\_CDx\_Label\_Technical\_Info].

Ключевые отличия этих двух подходов состоят в численности пациентов, охваченных тестированием, и используемых методах детекции цоДНК. Так, например, использование в качестве маркерных генов EGFR позволяет провести исследование цоДНК не более чем у 15% пациентов с НМРЛ в европейской популяции, KRAS – 35%, BRAF – 2%. В научном сообществе продолжается поиск универсальных опухолевых маркеров НМРЛ, позволяющих детектировать цоДНК у большей части пациентов. Наиболее перспективными являются нарушения метилирования промоторной области ключевых генов канцерогенеза при данном заболевании, такие как RASSF1, SOX9 и др. [65]. В то же время все большую популярность набирает использование широких генных панелей, включающих сотни и больше генов, так как это позволяет охватить тестированием практически всех пациентов.

Анализ цоДНК, основанный на детекции единичных нарушений, как правило, проводится с помощью метода ПЦР в его различных модификациях, отличающихся аналитической чувствительностью. Так, например, аналитическая чувствительность одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration; FDA) диагностического набора Cobas EGFR Mutation Test (Roche Molecular Systems, Inc.) составляет около 5%. Для сравнения, аналогичный показатель при определении EGFR-мутантной цоДНК методом цифровой каплевой ПЦР (цкПЦР) варьирует от 1% до 0,01% в зависимости от исходного количества ДНК в реакции и типа мутации. Таким образом, во втором случае можно ожидать большего процента совпадения результатов тестирования цоДНК из плазмы и ДНК, выделенной из опухолевой ткани. Также цкПЦР позволяет проводить количественный анализ цоДНК, что может быть использовано для оценки ее динамики во время проведения специального противоопухолевого лечения. Концентрация цоДНК может измеряться как в копиях/мкл, так и в таких значениях, как MAF/VAF (Minor Allele Frequency / Variant Allele Frequency), что соответствует показателям, используемым в методе NGS.

Для проведения исследования на основе генных панелей используется метод NGS, характеризующийся рядом параметров, влияющих на достоверность результатов: спектром исследуемых генов и глубиной их прочтения (числом покрытий). Чем большее количество генов включено в используемую панель, тем выше вероятность детекции цоДНК в исследуемом биоматериале. Глубина прочтения – это показатель среднего количества прочтений каждого нуклеотида [41]. В настоящее время рекомендуемым подходом к анализу цоДНК является использование панелей, включающих от 50 до 300 генов, и 5000-кратного покрытия, позволяющих получить аналитическую чувствительность в 0,4% [18]. Обычно оба параметра находятся в обратной зависимости друг от друга: чем меньше генов включает панель, тем выше глубина их прочтения и, как следствие, аналитическая чувствительность метода. Например, ультраглубокое секвенирование 37 опухоль-ассоциированных генов с использованием 50 000-кратного позволило Li и соавт. детектировать патогенные варианты с VAF=0,14% [26]. Вариация этих двух параметров в значительной степени определяет сопоставимость полученных результатов при тестировании цоДНК и опухолевой ткани (до 73%) [28]. Также стоит отметить, что, согласно данным последних исследований, процентное соотношение аденокарцином и плоскоклеточного рака в изученных выборках пациентов с НМРЛ также может влиять на диагностическую чувствительность метода NGS [26, 28].

При сравнении результатов тестирования цоДНК с образцами опухолевой ткани в качестве референсных у пациентов с распространенными формами НМРЛ (IIIВ–IV стадии) процент конкордантности для методов ПЦР составил 55–100%, а для метода NGS – 73–97% [54, 62]. Однако, как было отмечено ранее, детекция отдельных генетических нарушений методом ПЦР может быть использована лишь у небольшого числа пациентов с данным заболеванием.

В настоящее время FDA одобрены 2 платформы для исследования цоДНК плазмы методом NGS при солидных опухолях, включая НМРЛ: Guardant360 и FoundationOne Liquid CDx [55, 56].

Применение технологий на основе NGS имеет ряд преимуществ по сравнению с методами на основе ПЦР, так как делает возможным выявление не только определенных мутаций, но и редких, а также неизвестных вариантов. Несмотря на лучшие



показатели чувствительности NGS для детекции цоДНК данный метод также обладает рядом недостатков, т. к. является значительно более трудоемким, затратным по времени и дорогостоящим в сравнении с ПЦР (особенно при высокой глубине прочтения) [25, 31, 40].

### **Клинические аспекты использования цоДНК**

#### **1. Генотипирование опухолей и выявление механизмов приобретенной резистентности**

В обновленном консенсусе Международной ассоциации по изучению рака легкого (International Society for the Study of Lung Cancer; IASLC), опубликованном в 2021 г., пересмотрены рекомендации касательно использования жидкостной биопсии при распространенном НМРЛ. Исследование цоДНК плазмы в настоящее время считается альтернативным вариантом молекулярного профилирования у пациентов с впервые установленным распространенным НМРЛ. Выбор между генотипированием опухолевой ткани или жидкостной биопсией, проводимыми как последовательно, так и одновременно, должен быть индивидуализирован на основе характеристик пациента и заболевания, доступных методологий тестирования и ожидаемых результатов [46]. В проведенных к настоящему времени исследованиях показано увеличение частоты выявления детектируемых биомаркеров на 48–65% при добавлении анализа цоДНК плазмы по сравнению с использованием только тканевых образцов [25, 30]. Следует отметить, что среднее время обработки опухолевого материала значительно превышает таковое при проведении жидкостной биопсии (9 дней против 15 дней;  $P < 0,0001$ ) [25].

Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN, США) по диагностике и лечению НМРЛ (version 3.2023), тестирование цоДНК может быть использовано в случаях недостаточности или невозможности получения опухолевой ткани для молекулярно-генетических исследований.

Результаты различных клинических испытаний доказали возможность эффективного использования цоДНК в качестве первичного материала для молекулярно-генетического тестирования. Так, например, предварительные результаты зонтичного исследования Blood-First Assay Screening Trial (NCT03178552) указывают на возможность использования цоДНК для обнаружения слияний гена ALK с сопоставимой частотой и показателями объективного ответа у пациентов, получающих алектиниб, с ожидаемыми при тестировании тканевых образцов [12]. Аналогичным образом в клиническом испытании тепотиниба (NCT02864992) жидкостная биопсия для детекции утраты 14-го экзона гена MET показала свою эффективность в сравнении с генотипированием опухоли [39].

При прогрессировании опухолевого процесса на фоне таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с активирующими мутациями первостепенное использование цоДНК предпочтительно для изучения механизмов резистентности по сравнению с проведением повторной тканевой биопсии у пациентов с неинформативным результатом. В данном контексте в первую очередь речь идет о детекции мутации T790M у пациентов с прогрессированием опухолевого процесса на фоне терапии EGFR-ингибиторами 1–2-го поколений [19, 46].

Согласно финальным результатам клинического испытания JP-CLEAR, чувствительность метода детекции патогенного варианта EGFR T790M у пациентов с T790M-резистентным НМРЛ составила 21,1%. Таким образом, ребиопсия опухоли является предпочтительным подходом для оценки изменений в молекулярно-генетическом профиле злокачественного новообразования на фоне терапии EGFR-ингибиторами 1–2-го поколений. Однако частота ответа опухоли на терапию осимертинибом между T790M-цодНК и T790M-ткань подгруппами не отличалась и составила 25% и 28,6% соответственно.

Вторичные мутации в гене ALK также являются частым механизмом резистентности к ALK-ингибиторам 1–2-го поколений и предикторами чувствительности опухолей к препарату третьего поколения лорлатинибу [13]. Данные об эффективности использования цодНК для выявления мутаций устойчивости, а также ALK-независимых генетических механизмов приобретенной резистентности будут получены по результатам II фазы исследования NCI-NRG ALK (NCT03737994), оценивающего соответствие результатов генотипирования тканей и плазмы с помощью NGS после прогрессирования заболевания на фоне терапии ALK-ингибиторами второго поколения (церитиниб, алектиниб, энсартиниб и бригатиниб) [52]. Согласно имеющимся в настоящее время данным G. Hua, частота обнаружения ALK-мутаций в цодНК пациентов с наличием прогрессирования на фоне применения ALK-ингибитора 1-го поколения кризотиниба составляет 36%, в то время как при прогрессировании заболевания на фоне терапии ALK-ингибиторами 2-го поколения – 56% [12].

У пациентов без активирующих мутаций роль цодНК недостаточно определена к настоящему времени, однако имеются многообещающие направления, в частности определение мутационной нагрузки (TMB) для назначения ингибиторов контрольных точек. Ожидаются результаты продолжающихся проспективных рандомизированных исследований для решения вопроса о возможности использования данного биомаркера в клинической практике при анализе цодНК [46, 50].

## **2. Мониторинг эффективности лечения**

Большинство исследований по изучению цодНК для мониторинга эффективности лечения при НМРЛ проводились у пациентов с наличием активирующих EGFR-мутаций. Частота их выявления в плазме варьировала от 23 до 100% [5].

В подавляющем большинстве исследований отмечена корреляция между ответом на лечение и снижением мутантной фракции в плазме. Увеличение выживаемости без прогрессирования наблюдалось при неопределяемом уровне цодНК в сравнении с пациентами с сохраняющимся биомаркером на фоне таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ [24, 34, 42]. Аналогичные данные также получены в отношении общей выживаемости [17, 20, 59, 64, 66]. Напротив, количественный рост цодНК свидетельствовал о развитии резистентности и ассоциировался с прогрессированием заболевания [2, 21, 33].

В качестве маркера цодНК изучалось также использование KRAS-мутаций. Так, в исследовании Guiber et al. проведен мониторинг уровня цодНК и циркулирующих опухолевых клеток у 32 пациентов с KRAS-позитивным метастатическим НМРЛ. Показано, что использование цодНК характеризуется большей чувствительностью (выявлена у 82%) в сравнении с циркулирующими опухолевыми клетками (выявлена у 34%). Авторами отмечена корреляция между уровнем цодНК и ответом на лечение в 87,5% случаев [16]. В другом исследовании показано, что детекция патогенных



вариантов KRAS G12/G13 в плазме методом цкПЦР является независимым неблагоприятным прогностическим фактором по результатам мультивариантного анализа у пациентов с метастатическим НМРЛ в отношении как выживаемости без прогрессирования (HR=3,12;  $p<0,001$ ), так и общей выживаемости (HR=2,53,  $p=0,002$ ). Увеличение частоты мутантных аллелей KRAS при первой оценке эффекта лечения (через 6–9 недель) ассоциировалось с худшей выживаемостью без прогрессирования ( $p=0,005$ ) [32].

Ответ на лечение в процессе противоопухолевой терапии и наблюдение пациентов с солидными злокачественными опухолями основывается на радиологической оценке согласно критериям RECIST [10]. Однако в ряде случаев рентгенологическая оценка является проблематичной. На фоне иммунотерапии часто наблюдается медленное уменьшение размеров опухолевых очагов либо отмечается их увеличение за счет инфильтрации иммунными клетками – псевдопрогрессирование, что не отражает истинный эффект от лечения [9]. Это может приводить к отмене потенциально эффективной иммунотерапии, и, наоборот, неэффективное лечение может быть продолжено в надежде на реализацию эффекта. Возможность использования цоДНК для оценки эффективности иммунотерапии показана в ряде исследований [15, 45].

Sarah B. Goldberg et al. изучали возможность оценки эффективности иммунотерапии на основе жидкостной биопсии. Авторы сравнили изменения уровней цоДНК и рентгенологическую динамику у 28 пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих ингибиторы контрольных точек, и сопоставили эти данные с показателями выживаемости. За критерий молекулярного ответа принято 50%-ное снижение уровня фракции мутантных аллелей от начального. Если при NGS были идентифицированы несколько мутаций, для анализа выбиралась мутация с наибольшей аллельной фракцией. Согласно полученным результатам, наблюдалась корреляция между молекулярным и рентгенологическим ответом на лечение (Cohen's kappa 0,753). Медиана времени до наступления молекулярного ответа составила 24,5 дня, рентгенологического – 72,5 дня. Несмотря на 50%-ный порог молекулярного ответа, авторы наблюдали значительно большее уменьшение цоДНК: среди 10 пациентов с частичным ответом по RECIST 1.1 у 8 наблюдалась полная элиминация цоДНК из крови, в двух случаях – редукция на 89% и 91%. У пациентов с диагностированным молекулярным ответом продолжительность терапии была достоверно выше, чем при его отсутствии, и составила 205,5 дня и 69 дней соответственно ( $p<0,0001$ ). Молекулярный ответ ассоциировался с увеличением выживаемости без прогрессирования (HR=0,29; 95% ДИ 0,09–0,89;  $p=0,03$ ) и общей выживаемости (HR=0,17; 95% ДИ 0,05–0,62;  $p=0,007$ ). Интересным фактом явилась элиминация цоДНК и достижение высоких показателей выживаемости в двух случаях отсутствия рентгенологического ответа. Авторами сделан вывод о прогностической роли цоДНК в качестве раннего маркера терапевтической эффективности иммунотерапии и предикции выживаемости [15].

В исследовании Ricciuti et al. показано, что снижение уровня цоДНК после начала иммунотерапии пембролизумабом коррелирует с его клинической эффективностью. Среди пациентов с частичным и полным рентгенологическим ответом ( $n=18$ ) уровень цоДНК снизился на 90,1% (от –100% до +65%), при стабилизации процесса ( $n=15$ ) на 19,9% (от –100% до +410%), а в случае прогрессирования заболевания ( $n=12$ ) увеличился на 28,8% (от –100% до +410%) ( $p=0,003$ ). Наличие молекулярного



ответа ассоциировалось с большей частотой объективных ответов (60,7% против 5,8%,  $p=0,0003$ ), более высокими показателями выживаемости без прогрессирования (8,3 мес. против 3,4 мес.,  $HR=0,29$ ;  $p=0,0007$ ) и общей выживаемости (26,2 мес. против 13,2 мес.,  $HR=0,34$ ;  $p=0,008$ ). Ограничениями исследования явились малый объем выборки ( $n=45$ ), разнородность группы по уровню PD-L1 экспрессии (23,2% – <1%, 17,8% – 1%–49%, 59,9% –  $\geq 50\%$ ), а соответственно, и по схеме лекарственной терапии: химиоиммунотерапия в группе низкой и промежуточной экспрессии PD-L1 и монотерапия пембролизумабом при наличии гиперэкспрессии. Авторами также не обоснована временная точка (21 день) для оценки уровня цоДНК [45, 49].

По данным метаанализа, включающего 10 исследований и 1017 пациентов, показано, что редукция уровня цоДНК после начала иммунотерапии ассоциируется с увеличением общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоты объективных ответов. Не выявлено достоверных различий в частоте объективных эффектов и показателях выживаемости в зависимости от того, выделялась цоДНК до начала лечения или нет [58].

### **3. Оценка минимальной остаточной болезни после радикального лечения**

Важным направлением применения жидкостной биопсии является детекция цоДНК в плазме крови после полной циторедукции или при достижении полного регресса заболевания – диагностика минимальной резидуальной болезни (Minimal Residual disease; MRD). Возможности использования цоДНК для определения MRD при раке легкого продемонстрированы в ряде исследований [1, 7, 8, 14, 38, 51, 57, 61].

Согласно полученным данным, частота выявления цоДНК в дооперационном периоде составила 19,2–20,9% [8, 61]. Относительно низкая чувствительность метода может быть обусловлена рядом факторов. Так, в исследовании TRACERx показано, что гистологический вариант опухоли является предиктором вероятности выявления цоДНК на ранних стадиях рака легкого и при аденокарциноме частота детекции цоДНК составила 19,0% [1]. Имеются данные о независимом прогностическом значении размера опухоли  $\geq 3$  см и наличия лимфососудистой инвазии для детекции цоДНК ( $p<0,001$ ) [8]. Согласно данным D. Gale et al., показано увеличение частоты выявления цоДНК до лечения при различной распространенности опухолевого процесса – у 24%, 77% и 87% при I, II и III стадиях соответственно [14].

В работе Aadel F. Chaudhuri et al. проанализирована роль цоДНК для определения MRD после радикального лечения у пациентов с I–III стадиями рака легкого ( $n=40$ ). В 94% случаев детекции цоДНК в первом образце крови после окончания лечения отмечено развитие рецидива. Определение цоДНК у 72% пациентов предшествовало рентгенологическому прогрессированию на 5,2 мес. [7].

В исследовании DYNAMIC определен период «полужизни» цоДНК (медиана = 35 мин. (8–147 мин.)) у пациентов с I–IIIA стадиями рака легкого, получивших радикальное хирургическое лечение ( $n=205$ ). Периоперационное изучение уровней цоДНК проводилось непосредственно перед операцией (А), через 5 мин. (В), 30 мин. (С) и 2 часа (D) после атипичной резекции легкого с опухолью либо пересечения легочной вены, а также на 1-е, 3-и сутки и через 1 месяц после операции. До операции цоДНК определялась лишь у 19,2% (26/205) пациентов. Концентрация цоДНК быстро снижалась после удаления опухоли. Средняя частота мутантных аллелей в точках А, В, С и D составила 2,72%, 2,11%, 1,14%, 0,17% соответственно [8]. У 6 пациентов отмечено увеличение по сравнению с исходной концентрации цоДНК в точке В



(через 5 мин. после удаления опухоли), что подтверждает гипотезу о выбросе ДНК в кровь в связи с манипуляциями во время хирургического вмешательства [57]. Безрецидивная выживаемость у пациентов с определяемой и неопределяемой цоДНК в 1-е сутки после операции составила 528 дней и 543 дня соответственно ( $p=0,657$ ), в то время как на 3-и сутки – 278 дней и 637 дней соответственно ( $p=0,002$ ). Таким образом, авторы статьи считают, что забор крови на 3-и сутки после операции является оптимальным для определения минимальной остаточной болезни [8].

Изучение динамики уровня цоДНК до начала лечения, во время и после операции и ее влияние на показатели выживаемости радикально пролеченных пациентов с НМРЛ IA–IIIB стадиями ( $n=21$ ) проведено Silvia Waldeck et al. Частота выявления цоДНК и ее концентрация в плазме были достоверно выше во время операции (57%; 12,47 нг/мл), чем до начала лечения (19%; 6,64 нг/мл). После операции цоДНК определялась у 4 пациентов и у всех из них развилось прогрессирование. Для сравнения, рецидив произошел лишь у 4 из 12 пациентов с неопределяемой цоДНК. Выявление цоДНК в плазме после хирургического лечения ассоциировалось с худшими показателями выживаемости без прогрессирования ( $p=0,013$ ) и общей выживаемости ( $p=0,004$ ) [57]. В исследовании Shuta Ohara et al. также получены худшие показатели безрецидивной выживаемости в группе пациентов с определяемым уровнем цоДНК после операции ( $p=0,032$ ), в то время как ее выявление до начала лечения достоверно не влияло на развитие рецидива ( $p=0,132$ ) [38].

Согласно данным D. Gale et al., наличие цоДНК в плазме крови до начала лечения ассоциировалось с ухудшением показателей общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с ранними стадиями заболевания (I–IIIA) ( $HR=2,97$  и  $3,14$ ,  $p=0,01$  и  $0,003$  соответственно). В сроки от 2 недель до 4 месяцев после завершения лечения цоДНК выявлена у 17% пациентов, что также было связано с худшими показателями безрецидивной ( $HR=14,8$ ,  $p<0,00001$ ) и общей ( $HR=5,48$ ,  $p<0,0003$ ) выживаемости. Детекция цоДНК предшествовала клиническому рецидиву на 212,5 дня. После завершения лечения у 18 из 28 пациентов (64,3%) с определяемой цоДНК в последующем был диагностирован возврат болезни. На основании проведенного исследования авторы сделали вывод, что определение цоДНК после завершения лечения у пациентов с локализованным и местнораспространенным НМРЛ может идентифицировать пациентов, нуждающихся в дополнительной противоопухолевой терапии [14].

Наиболее крупное исследование по изучению роли MRD (LUNGCA-1) было организовано Xia et al. ( $n=330$ ). Взятие образцов крови производилось до начала лечения, на 3-и сутки и через 1 месяц после операции. Лишь у 20,9% пациентов определялась цоДНК до начала лечения, что ассоциировалось с худшими показателями выживаемости среди пациентов с аденокарциномой легкого ( $HR=4,2$ ;  $p<0,001$ ). Выявление цоДНК на 3-и сутки и через 1 месяц после операции ухудшало показатели безрецидивной выживаемости ( $HR=11,1$ ;  $p<0,001$ ). Интересно, что у пациентов с определяемой цоДНК после операции проведение адъювантной терапии улучшало показатели безрецидивной выживаемости, в то время как проведение адъювантной терапии у пациентов с неопределяемой цоДНК ухудшало отдаленные результаты лечения ( $HR=3,1$ ;  $p<0,001$ ) [61].

Обобщая результаты проведенных исследований, можно констатировать, что цоДНК является эффективным и крайне перспективным маркером MRD после радикального лечения рака легкого. Задачами последующих исследований является

изучение роли адъювантной терапии в зависимости от наличия MRD у радикально оперированных пациентов с НМРЛ.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ мировой литературы показал, что цоДНК является крайне перспективным биологическим маркером при НМРЛ. Совершенствование методологии выделения цоДНК сделает жидкостную биопсию реальной альтернативой тканевой биопсии. Это позволит персонализировать противоопухолевое лечение, своевременно выявляя мутации резистентности, даст возможность проводить мониторинг эффективности терапии, анализируя концентрацию цоДНК в плазме крови, и обеспечит раннюю диагностику рецидива заболевания у радикально пролеченных пациентов.

В настоящее время на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований проводится научная работа по разработке новых подходов к увеличению эффективности жидкостной биопсии у пациентов с раком легкого (M23РНФ-131). Ожидаемые результаты позволят повысить диагностическую чувствительность метода анализа цоДНК с использованием технологии цифровой капельной ПЦР.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abbosh C, Birkbak N.J., Wilson G.A. et al. (2017) Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature*, vol. 545, no 7655, pp. 446–451. doi.org/10.1038/nature22364
2. Alegre E., Fusco J.P., Restituto P. et al. (2016) Total and mutated EGFR quantification in cell-free DNA from non-small cell lung cancer patients detects tumor heterogeneity and presents prognostic value. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, vol. 37, no 10, pp. 13687–13694. doi.org/10.1007/s13277-016-5282-9
3. Alix-Panabières C., Pantel K. (2021) Liquid Biopsy: From Discovery to Clinical Application. *Cancer discovery*, vol. 11, no 4, pp. 858–873. doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1311
4. Best M.G., Wesseling P., Wurdinger T. (2018) Tumor-Educated Platelets as a Noninvasive Biomarker Source for Cancer Detection and Progression Monitoring. *Cancer research*, vol. 78, no 13, pp. 3407–3412. doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0887
5. Boonstra P.A., Wind T.T., van Kruchten M. et al. (2020) Clinical utility of circulating tumor DNA as a response and follow-up marker in cancer therapy. *Cancer metastasis reviews*, vol. 39, no 3, pp. 999–1013. doi.org/10.1007/s10555-020-09876-9
6. Cescon D.W., Bratman S.V., Chan S.M., Siu L.L. (2020) Circulating tumor DNA and liquid biopsy in oncology. *Nature cancer*, vol. 1, no 3, pp. 276–290. doi.org/10.1038/s43018-020-0043-5
7. Chaudhuri A.A., Chabon J.J., Lovejoy A.F. et al. (2017) Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer discovery*, vol. 7, no 12, pp. 1394–1403. doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0716
8. Chen K., Zhao H., Shi Y. et al. (2019) Perioperative Dynamic Changes in Circulating Tumor DNA in Patients with Lung Cancer (DYNAMIC). *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 25, no 23, pp. 7058–7067. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1213
9. Chiou V.L., Burotto M. (2015) Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 33, no 31, pp. 3541–3543. doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6870
10. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, vol. 45, no 2, pp. 228–247. doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026
11. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. (2018) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, vol. 103, pp. 356–387. doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005
12. Gadgeel S.M., Mok T.S.K., Peters S. et al. (2019) SO26 – Phase II/III Blood First Assay Screening Trial (BFAST) in patients (pts) with treatment-naïve NSCLC: initial results from the ALK+ cohort. *Annals of Oncology*, vol. 30, pp. 851–934.
13. Gainor J.F., Dardaei L., Yoda S. et al. (2016) Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer discovery*, vol. 6, no 10, pp. 1118–1133. doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596
14. Gale D., Heider K., Ruiz-Valdepenas A. et al. (2022) Residual ctDNA after treatment predicts early relapse in patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 33, no 5, pp. 500–510. doi.org/10.1016/jannonc.2022.02.007
15. Goldberg S.B., Narayan A., Kole A.J. et al. (2018) Early Assessment of Lung Cancer Immunotherapy Response via Circulating Tumor DNA. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 24, no 8, pp. 1872–1880. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1341
16. Guibert N., Pradines A., Farella M. et al. (2016) Monitoring KRAS mutations in circulating DNA and tumor cells using digital droplet PCR during treatment of KRAS-mutated lung adenocarcinoma. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, vol. 100, pp. 1–4. doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.07.021



17. He J., Tan W., Tang X. et al. (2017) Variations in EGFR ctDNA Correlates to the Clinical Efficacy of Afatinib in Non-Small Cell Lung Cancer with Acquired Resistance. *Pathology oncology research: POR*, vol. 23, no 2, pp. 307–315. doi.org/10.1007/s12253-016-0097-y
18. Heitzer E., Van den Broek D., Denis M.G. et al. (2022) Recommendations for a practical implementation of circulating tumor DNA mutation testing in metastatic non-small-cell lung cancer. *ESMO open*, vol. 7, no 2, pp. 1–12. doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100399
19. Hendriks L.E., Kerr K.M., Menis J. et al. (2023) Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 34, no 4, pp. 358–376. doi.org/10.1016/jannonc.2022.12.013
20. Imamura F., Uchida J., Kukita Y. et al. (2016) Early responses of EGFR circulating tumor DNA to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer treatment. *Oncotarget*, vol. 7, no 44, pp. 71782–71789. doi.org/10.18632/oncotarget.12373
21. Iwama E., Sakai K., Azuma K. et al. (2017) Monitoring of somatic mutations in circulating cell-free DNA by digital PCR and next-generation sequencing during afatinib treatment in patients with lung adenocarcinoma positive for EGFR activating mutations. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 28, no 1, pp. 136–141. doi.org/10.1093/annonc/mdw531
22. Kerachian M.A., Azghandi M., Mozaffari-Jovin S. et al. (2021) Guidelines for pre-analytical conditions for assessing the methylation of circulating cell-free DNA. *Clinical epigenetics*, vol. 13, no 1, pp. 193. doi.org/10.1186/s13148-021-01182-7
23. Lee J.S., Kim M., Seong M.W. et al. (2020) Plasma vs. serum in circulating tumor DNA measurement: characterization by DNA fragment sizing and digital droplet polymerase chain reaction. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, vol. 58, no 4, pp. 527–532. doi.org/10.1515/cclm-2019-0896
24. Lee J.Y., Qing X., Xiumin, W. et al. (2016) Longitudinal monitoring of EGFR mutations in plasma predicts outcomes of NSCLC patients treated with EGFR TKIs: Korean Lung Cancer Consortium (KLCC-12-02). *Oncotarget*, vol. 7, no 6, pp. 6984–6993. doi.org/10.18632/oncotarget.6874
25. Leighl N.B., Page, R.D., Raymond V.M. et al. (2019) Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 25, no 15, pp. 4691–4700. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0624
26. Li B.T., Janku F., Jung B. et al. (2019) Ultra-deep next-generation sequencing of plasma cell-free DNA in patients with advanced lung cancers: results from the Actionable Genome Consortium. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 30, no 4, pp. 597–603. doi.org/10.1093/annonc/mdz046
27. Li F., Wei F., Huang W.L. et al. (2020) Ultra-Short Circulating Tumor DNA (usctDNA) in Plasma and Saliva of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. *Cancers*, vol. 12, no 8, pp. 2041. doi.org/10.3390/cancers12082041
28. Li Y., Zhang F., Yuan P. et al. (2020) High MAF of EGFR mutations and high ratio of T790M sensitizing mutations in ctDNA predict better third-generation TKI outcomes. *Thoracic cancer*, vol. 11, no 6, pp. 1503–1511. doi.org/10.1111/1759-7714.13418
29. Liam C.K., Mallawathantri, S., Fong, K.M. (2020) Is tissue still the issue in detecting molecular alterations in lung cancer? *Respirology (Carlton, Vic.)*, vol. 25, no 9, pp. 933–943. doi.org/10.1111/resp.13823
30. Mack P.C., Banks K.C., Espenschied C.R. et al. (2020) Spectrum of driver mutations and clinical impact of circulating tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer: Analysis of over 8000 cases. *Cancer*, vol. 126, no 14, pp. 3219–3228. doi.org/10.1002/cncr.32876
31. Maia M.C., Salgia M., Pal S.K. (2020) Harnessing cell-free DNA: plasma circulating tumour DNA for liquid biopsy in genitourinary cancers. *Nature reviews. Urology*, vol. 17, no 5, pp. 271–291. doi.org/10.1038/s41585-020-0297-9
32. Michaelidou K., Koutoulaki C., Mavridis K. et al. (2020) Detection of KRAS G12/G13 Mutations in Cell Free-DNA by Droplet Digital PCR, Offers Prognostic Information for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cells*, vol. 9, no 11, pp. 2514. doi.org/10.3390/cells9112514
33. Minari R., Bordi P., Del Re M. et al. (2018) Primary resistance to osimertinib due to SCLC transformation: Issue of T790M determination on liquid re-biopsy. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, vol. 115, pp. 21–27. doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.11.011N.
34. Mok T., Wu Y.L., Lee J.S. et al. (2015) Detection and Dynamic Changes of EGFR Mutations from Circulating Tumor DNA as a Predictor of Survival Outcomes in NSCLC Patients Treated with First-line Intercalated Erlotinib and Chemotherapy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 21, no 14, pp. 3196–3203. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2594
35. Mokānszki A., Bádón E.S., Mónus A. et al. (2021) Cell-free DNA From Pleural Effusion Samples: Is It Right for Molecular Testing in Lung Adenocarcinoma? *Pathology oncology research: POR*, vol. 27, pp. 613071. doi.org/10.3389/pore.2021.613071
36. Nie K., Jia Y., Zhang X. (2015) Cell-free circulating tumor DNA in plasma/serum of non-small cell lung cancer. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, vol. 36, no 1, pp. 7–19. doi.org/10.1007/s13277-014-2758-3
37. Nuzzo P.V., Berchuck J.E., Korthauer K. et al. (2020) Detection of renal cell carcinoma using plasma and urine cell-free DNA methylomes. *Nature medicine*, vol. 26, no 7, pp. 1041–1043. doi.org/10.1038/s41591-020-0933-1
38. Ohara S., Suda K., Sakai K. et al. (2020) Prognostic implications of preoperative versus postoperative circulating tumor DNA in surgically resected lung cancer patients: a pilot study. *Translational lung cancer research*, vol. 9, no 5, pp. 1915–1923. doi.org/10.21037/tlcr-20-505
39. Paik P.K., Veillon R., Cortot A.B. et al. (2019) Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with METex14 mutations. *Journal Clinical Oncology*, vol. 37 pp. 9005
40. Pantel K., Alix-Panabières C. (2019) Liquid biopsy and minimal residual disease – latest advances and implications for cure. *Nature reviews. Clinical oncology*, vol. 16, no 7, pp. 409–424. doi.org/10.1038/s41571-019-0187-3
41. Paweletz C.P., Sacher A.G., Raymond C.K. et al. (2016) Bias-Corrected Targeted Next-Generation Sequencing for Rapid, Multiplexed Detection of Actionable Alterations in Cell-Free DNA from Advanced Lung Cancer Patients. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 22, no 4, pp. 915–922. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1627-T
42. Péuchet N., Zonta E., Didelot A. et al. (2016) Base-Position Error Rate Analysis of Next-Generation Sequencing Applied to Circulating Tumor DNA in Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *PLoS medicine*, vol. 13, no 12, pp. 1–19. doi.org/10.1371/journal.pmed.1002199
43. Pisapia P., Malapelle U., Troncione G. (2019) Liquid Biopsy and Lung Cancer. *Acta cytologica*, vol. 63, no 6, pp. 489–496. doi.org/10.1159/000492710
44. Reckamp K.L., Melnikova V.O., Karlovich C. et al. (2016) A Highly Sensitive and Quantitative Test Platform for Detection of NSCLC EGFR Mutations in Urine and Plasma. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, vol. 11, no 10, pp. 1690–1700. doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.035
45. Ricciuti B., Jones G., Severgnini M. et al. (2021) Early plasma circulating tumor DNA (ctDNA) changes predict response to first-line pembrolizumab-based therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal for immunotherapy of cancer*, vol. 9, no 3, pp. 15–24. doi.org/10.1136/jitc-2020-001504
46. Rolfo C., Mack P., Scagliotti G.V. et al. (2021) Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, vol. 16, no 10, pp. 1647–1662. doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.017

47. Ryu J.S. (2019) Feasibility of Bronchial Washing Fluid-Based Approach to Early-Stage Lung Cancer Diagnosis. *The Oncologist*, vol. 24, no 7, pp. 603–606. doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0147.
48. Shields M. D., Chen K., Dutcher G. et al. (2022) Making the Rounds: Exploring the Role of Circulating Tumor DNA (ctDNA) in Non-Small Cell Lung Cancer. *International journal of molecular sciences*, vol. 23, no 16, pp. 9006. doi.org/10.3390/ijms23169006
49. Shim J.H., Kim H.S., Cha H. et al. (2020). HLA-corrected tumor mutation burden and homologous recombination deficiency for the prediction of response to PD-(L)1 blockade in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 31, no 7, pp. 902–911. doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.004
50. Shin S., Woo H.J., Kim J.W. et al. (2022) Clinical Practice Guidelines for Pre-Analytical Procedures of Plasma Epidermal Growth Factor Receptor Variant Testing. *Annals of laboratory medicine*, vol. 42, no 2, pp. 141–149. doi.org/10.3343/alm.2022.42.2.141
51. Tang C., Lee W.C., Reuben A. et al. (2020) Immune and Circulating Tumor DNA Profiling After Radiation Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Translational Correlatives from a Mature Randomized Phase II Trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 106, no 2, pp. 349–357. doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.038
52. Targeted Treatment for ALK Positive Patients Who Have Previously Been Treated for Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Trials*, Gov. Identifier: NCT03737994. doi:clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737994?term=NCT03737994&draw=2&rank=1
53. Tivey A., Church M., Rothwell D. et al. (2022) Circulating tumour DNA – looking beyond the blood. *Nature reviews. Clinical oncology*, vol. 19, no 9, pp. 600–612. doi.org/10.1038/s41571-022-00660-y
54. Tran H.T., Lam V.K., Elamin Y.Y. et al. (2021) Clinical Outcomes in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors and Other Targeted Therapies Based on Tumor Versus Plasma Genomic Profiling. *JCO precision oncology*, vol. 5, pp. 1241–1249. doi.org/10.1200/PO.20.00532
55. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Liquid Biopsy Next-Generation Sequencing Companion Diagnostic Test. 2020. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-liquid-biopsy-nextgeneration-sequencing-companion-diagnostic-test> (accessed on 23 March 2022).
56. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Liquid Biopsy NGS Companion Diagnostic Test for Multiple Cancers and Biomarkers. 2020. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-liquidbiopsy-ngs-companion-diagnostic-test-multiple-cancers-and-biomarkers> (accessed on 23 March 2022).
57. Waldeck S., Mitschke J., Wiesemann S. et al. (2022) Early assessment of circulating tumor DNA after curative-intent resection predicts tumor recurrence in early-stage and locally advanced non-small-cell lung cancer. *Molecular oncology*, vol. 16, no 2, pp. 527–537. doi.org/10.1002/1878-0261.13116
58. Wang H., Zhou F., Qiao M. et al. (2021) The Role of Circulating Tumor DNA in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*, vol. 11, pp. 1–12. doi.org/10.3389/fonc.2021.671874
59. Wei Z., Wang W., Shu Z. et al. (2017) Correlation Between Circulating Tumor DNA Levels and Response to Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, vol. 23, pp. 3627–3634. doi.org/10.12659/msm.902265
60. Wu J., Liu Z., Huang T., et al. (2023) Cerebrospinal fluid circulating tumor DNA depicts profiling of brain metastasis in NSCLC. *Molecular oncology*, vol. 17, no 5, pp. 810–824. doi.org/10.1002/1878-0261.13357
61. Xia L., Mei J., Kang R. et al. (2022) Perioperative ctDNA-Based Molecular Residual Disease Detection for Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study (LUNGCA-1). *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 28, no 15, pp. 3308–3317. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3044
62. Xie X., Wu J., Guo B. et al. (2022) Comprehensive characterization reveals sputum supernatant as a valuable alternative liquid biopsy for genome profiling in advanced non-small cell lung cancer. *Respiratory research*, vol. 23, no 1, pp. 175. doi.org/10.1186/s12931-022-02097-4
63. Yang H., Wen L., Zhao C. et al. (2022) Cerebrospinal fluid-derived circulating tumor DNA is more comprehensive than plasma in NSCLC patients with leptomeningeal metastases regardless of extracranial evolution. *Heliyon*, vol. 8, no 12, pp. 12374. doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12374
64. Yu H.A., Spira A., Horn L. et al. (2017) A Phase I, Dose Escalation Study of Oral ASP8273 in Patients with Non-small Cell Lung Cancers with Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 23, no 24, pp. 7467–7473. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1447
65. Zhang N., Liu Z., Li K. et al. (2023) DNA Methylation Analysis of the SHOX2 and RASSF1A Panel Using Cell-Free DNA in the Diagnosis of Malignant Pleural Effusion. *Journal of oncology*, vol. 10, pp.1-9 doi.org/10.1155/2023/5888844
66. Zhu Y.J., Zhang H.B., Liu Y.H. et al. (2017) Estimation of cell-free circulating EGFR mutation concentration predicts outcomes in NSCLC patients treated with EGFR-TKIs. *Oncotarget*, vol. 8, no 8, pp. 13195–13205. doi.org/10.18632/oncotarget.14490



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.3.015>



Малькевич В.Т.<sup>1</sup>, Петрушко Н.М.<sup>1</sup>✉, Баранов А.Ю.<sup>1</sup>, Приступа Д.В.<sup>1</sup>, Ревтович М.Ю.<sup>2</sup>, Ильин И.А.<sup>1</sup>, Серова Т.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

## Непосредственные результаты хирургического лечения пациентов, страдающих раком пищевода, после неоадъювантной химиолучевой терапии

### Резюме

**Цель.** Поделиться опытом лечения пациентов, страдающих внутригрудным раком пищевода cT1-4aNO-3MO I-IVa стадий, с использованием разработанного и внедренного метода комплексного лечения, включающего неоадъювантную химиолучевую терапию и последующее радикальное хирургическое вмешательство.

**Материалы и методы.** В работе приведены данные о лечении 47 пациентов, страдающих внутригрудным раком пищевода cT1-4aNO-3MO I-IVa стадий. Путем рандомизации 27 пациентов были отнесены в группу исследования, 20 – в группу сравнения. Пациентам в группе исследования проведено 2 курса неоадъювантной полихимиотерапии по схеме: цисплатин и винорельбин и курс дистанционной лучевой терапии в разовой очаговой дозе 2 Гр, суммарной очаговой дозе 40 Гр. Через 8 недель после завершения лечения пациентам проводилось рестадирирование опухолевого процесса. При выявлении полной, частичной регрессии или стабилизации опухолевого процесса выполнялось хирургическое вмешательство. Пациентам в группе сравнения проводилось только хирургическое вмешательство.

**Результаты.** В группе исследования отмечалась удовлетворительная переносимость неоадъювантной полихимиотерапии и лучевой терапии. Имели место 60 токсических реакций. Все токсические эффекты были купированы консервативными мероприятиями. Наиболее распространенными были лейкопения 48,1% (13/27), тромбоцитопения 44,4% (12/27), анемия 29,6% (8/27).

В группе исследования радикальное хирургическое лечение выполнено у 19 пациентов, пробная операция – у 1 пациента. У 3 (15,8%) пациентов после радикальных операций, в связи с послеоперационными осложнениями, проведены экстренные хирургические вмешательства.

В группе сравнения радикальное хирургическое лечение выполнено у 14 пациентов, пробные операции – у 6 пациентов. У 1 (7,1%) пациента после радикальной операции, в связи с послеоперационными осложнениями, проведено экстренное хирургическое вмешательство.

Послеоперационная летальность в группе исследования составила 10%, в группе сравнения – 14,3%.

**Заключение.** Метод неoadъювантной химиолучевой терапии при плоскоклеточном раке пищевода на основе цисплатина и винорельбина обладает удовлетворительной переносимостью, позволяет достичь полной регрессии опухоли у 40% пациентов, не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности.

**Ключевые слова:** рак пищевода, неoadъювантная химиолучевая терапия, хирургическое лечение

---

Malkevich V.<sup>1</sup>, Petrushko N.<sup>1</sup>, Baranov A.<sup>1</sup>, Pristupa D.<sup>1</sup>, Revtovich M.<sup>2</sup>, Ilyin I.<sup>1</sup>, Serova T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

## Immediate Results of Surgical Treatment of Patients with Esophageal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiotherapy

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Malkevich V. – statistical analysis, writing of results and conclusions; Petrushko N. – collection of material, statistical analysis, writing of introduction, materials and methods, results and conclusions; Baranov A. – statistical analysis, writing of results and conclusions; Pristupa D. – collection of material, statistical analysis, writing of introduction, materials and methods, results and conclusions; Revtovich M. – statistical analysis, writing results and conclusions; Ilyin I. – statistical analysis, writing materials and methods, results and conclusions; Serova T. – writing materials and methods, conclusions.

Submitted: 21.06.2023

Accepted: 12.08.2023

Contacts: dr.petrushko@mail.ru

---

### Abstract

**Purpose.** To share experience in the treatment of patients suffering from intrathoracic esophageal cancer cT1-4aN0-3M0 stages I–IVa, using the developed and implemented method of complex treatment, including neoadjuvant chemoradiotherapy and subsequent radical surgery.

**Materials and methods.** The paper presents data on the treatment of 47 patients suffering from intrathoracic esophageal cancer cT1-4aN0-3M0 stages I–IVa. By randomization, 27 patients were assigned to the study group, 20 – to the comparison group. Patients in the study group underwent two courses of neoadjuvant polychemotherapy according to the scheme: cisplatin and vinorelbine and a course of remote radiation therapy at a single focal dose of 2 Gy, a total focal dose of 40 Gy. Eight weeks after completion of treatment, patients underwent re-staging of the tumor process. When a complete, partial regression or stabilization of the tumor process was detected, surgical intervention was performed. Patients in the comparison group underwent only surgery.

**Results.** In the study group, there was a satisfactory tolerance of neojuvant polychemotherapy and radiation therapy. There were 60 toxic reactions. All toxic effects were stopped by conservative measures. The most common were leukopenia 48.1% (13/27), thrombocytopenia 44.4% (12/27), anemia 29.6% (8/27).



In the study group, radical surgical treatment was performed on 19 patients, trial surgery – on 1 patient. on 3 (15.8%) patients after radical surgery, due to postoperative complications, emergency surgical interventions were performed

In the comparison group, radical surgical treatment was performed on 14 patients, trial operations – on 6 patients. On 1 (7.1%) patient after radical surgery, due to postoperative complications, emergency surgery was performed.

Postoperative mortality in the study group was 10%, in the comparison group – 14.3%.

**Conclusion.** The method of neoadjuvant chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus based on cisplatin and vinorelbine has satisfactory tolerance, allows to achieve complete tumor regression in 40% of patients, does not lead to an increase in the number of postoperative complications and postoperative mortality.

**Keywords:** esophageal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, surgical treatment

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Рак пищевода – одна из самых агрессивных злокачественных опухолей пищеварительного тракта. В настоящее время в мире ежегодно регистрируется около 570 тыс. случаев рака пищевода, при этом смертность составляет не менее 508 тыс. Соотношение смертности к заболеваемости составляет около 89% [1]. В Республике Беларусь этот показатель составил в 2010 г. – 71,9%, в 2014 г. – 75,8%, в 2019 г. – 72,2% [1, 2].

Высокая частота как местных, так и системных рецидивов рака пищевода после проведенного хирургического лечения в самостоятельном варианте привела к обоснованной необходимости использования комплексного подхода при его лечении, а именно – лучевой терапии, химиотерапии и хирургии. В настоящее время комплексный подход используется во многих странах мира в разных модификациях [3–19].

По данным Y. Chen et al. (2011), для улучшения отдаленных результатов лечения рака пищевода более оправданно использование неоадьювантных воздействий [20]. Среди большого количества рандомизированных исследований наибольший интерес представляет голландское исследование CROSS 2012 г. Авторам удалось показать увеличение выживаемости пациентов с раком пищевода (медиана общей выживаемости составила 49,4 мес. после проведения неоадьювантной химиолучевой терапии (НАХЛТ) против 24 мес. ( $p=0,003$ ) в группе сравнения на фоне удовлетворительного количества послеоперационных осложнений). Частота радикальных хирургических операций составила 92% против 69% ( $p<0,001$ ). Более чем у четверти пациентов (29%) достигнута полная морфологическая регрессия опухоли [21]. Результаты именно этого исследования стали отправной точкой для разработки новых методов НАХЛТ при раке пищевода, позволяющих у ряда пациентов достичь полной регрессии опухоли и в перспективе даже избежать хирургического лечения [4, 6–19].

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова) для разработки метода комплексного лечения пациентов

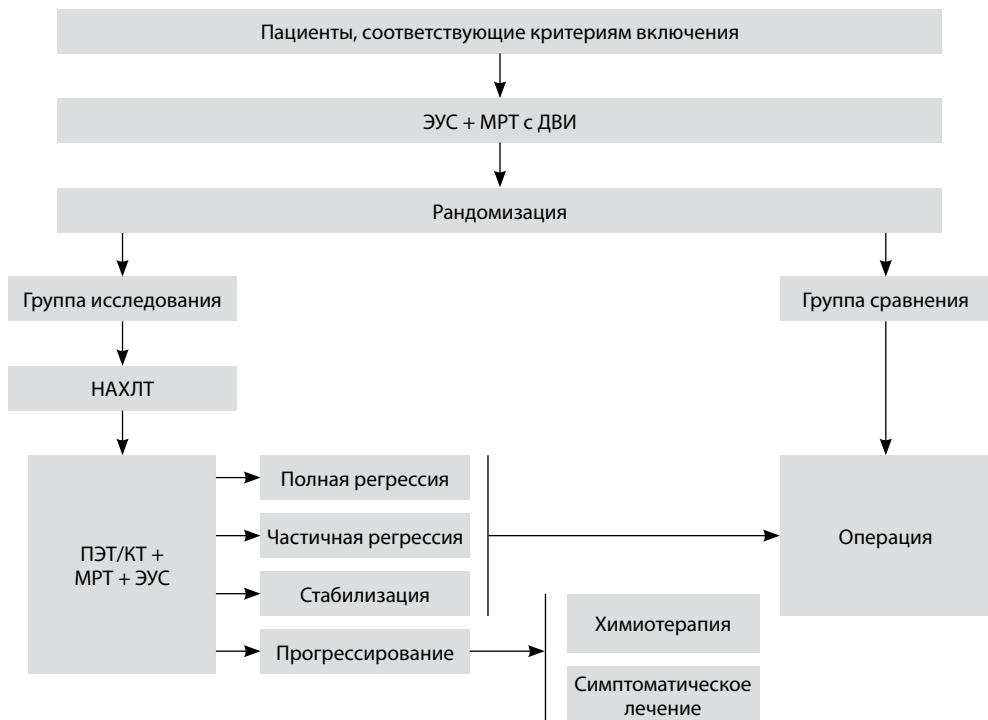


с внутригрудным раком пищевода cT1-4aN0-3M0 I-IVA стадий с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения проводится проспективное рандомизированное исследование с включением пациентов в 2 группы: группу исследования, в которой пациентам проводится НАХЛТ и хирургическое вмешательство (комплексный метод лечения), и группу сравнения (лечение выполняется согласно действующим в Республике Беларусь стандартам лечения рака пищевода).

Критерии включения пациентов:

- возраст от 18 до 70 лет;
- резектабельный плоскоклеточный рак пищевода cT1-4aN0-3M0 I-IVa стадий;
- функциональная переносимость, подтвержденная объективными исследованиями и заключением терапевта;
- наличие письменного информированного согласия с подписью и датой.

Всем пациентам до начала лечения для стадирования опухолевого процесса выполняется мультиспиральная компьютерная томография (КТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела с использованием диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), эндосонография пищевода. Оценивается глубина инвазии первичной опухоли в пищеводе – критерий Т и лимфатические узлы (N-критерий). На рис. 1 представлен дизайн исследования.



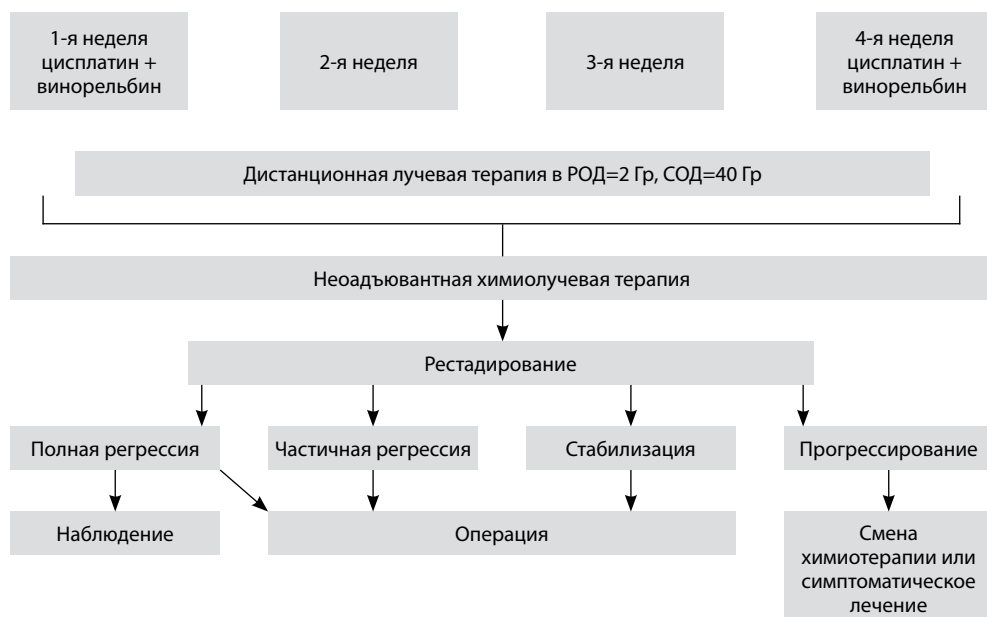
**Рис. 1. Дизайн исследования**  
**Fig. 1. Research design**



Пациентам в группе исследования проводится НАХЛТ по схеме: курс дистанционной лучевой терапии в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр 5 раз в неделю 4 недели, СОД (суммарной очаговой дозы) 40 Гр на область опухоли и регионарных лимфоузлов в конкурирующем режиме с химиотерапией. Проводится 2 курса полихимиотерапии на первой и четвертой неделе лучевой терапии по схеме: цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно, медленно, со скоростью 1 мг в мин (на фоне пре- и постгидратации, антиэметиков, антигистаминных препаратов и др.), винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение 30 мин. Один курс химиотерапии включает введение 2 химиопрепаратов: цисплатина в 1-е сутки и винорельбина в 1-е и 8-е сутки. Оценка токсических эффектов противоопухолевого лечения проводилась на основании Common Terminology Criteria for Adverse Events v 5.0.

Через 8 недель после завершения курса НАХЛТ проводится рестадирирование опухолевого процесса на основании повторного выполнения ПЭТ/КТ всего тела с использованием критериев PERCIST 1.0, также повторно выполняются МРТ с ДВИ всего тела и эндосонография пищевода. При выявлении полного, частичного метаболического ответа или метаболической стабилизации заболевания, согласно критериям PERCIST 1.0, проводилась радикальная операция в объеме трансторакальной резекции или экстирпации пищевода с двухзональной лимфодиссекцией (2F) с одномоментной или этапной пластикой. При отказе пациента от хирургического вмешательства при полной регрессии опухоли он наблюдается и обследуется согласно национальным стандартам. При прогрессировании опухолевого процесса проводится смена химиотерапии или симптоматическое лечение.

Схема проведения НАХЛТ представлена на рис. 2.



**Рис. 2. Схема проведения НАХЛТ**

**Fig. 2. The scheme of NCT**

Оценка эффекта от проведенного комплексного лечения выполнялась в том числе по результатам морфологического исследования операционного материала с определением степени посттерапевтического патоморфоза на основании схемы A.M. Mandard et al. (1994).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в протокол включены 47 пациентов, из которых в процессе рандомизации 27 пациентов включены в группу исследования (т. е. группу НАХЛТ и хирургического вмешательства), 20 – в группу сравнения.

В табл. 1 представлены клинические характеристики пациентов обеих групп. Статистически значимых различий по анализируемым характеристикам между исследуемыми группами не выявлено.

С учетом того, что НАХЛТ состоит из лучевого и химиотерапевтического компонентов, проведен анализ полноты их проведения (рис. 3, 4). Химиотерапевтический компонент проведен в полном объеме у 92% (25/27) пациентов, у 4% (1/27) пациентов не проводилось повторное введение винорельбина на 29-е сутки в связи

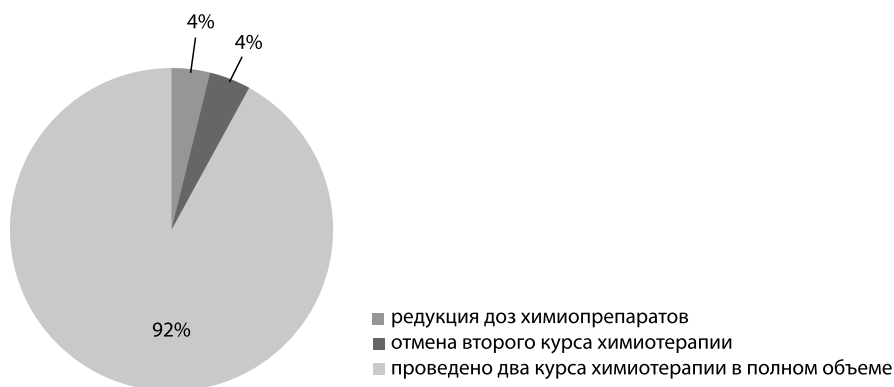
Таблица 1  
Клиническая характеристика пациентов  
Table 1  
Clinical characteristics of patients

Характеристика	Группы		P
	Группа исследования, n=27	Группа сравнения, n=20	
Возраст: средний±σ, лет мин–макс	57,4±6,8 44–69	58,6±7,0 43–71	0,88
Мужской пол, %	96,3	80	0,13
Житель города, %	55,6	75	0,22
Локализация опухоли:			
верхняя треть пищевода, абс. (%)	–	1 (5,0)	0,42
средняя треть пищевода, абс. (%)	14 (51,8)	9 (45,0)	0,76
нижняя треть пищевода, абс. (%)	9 (33,3)	5 (25,0)	0,74
больше одной области, абс. (%)	4 (14,8)	5 (25,0)	0,46
Средняя протяженность опухоли±σ, мм	49,7±18,1	50,8±18,1	0,84
Дисфагия:			
0, абс. (%)	9 (33,3)	6 (30,0)	0,99
1, абс. (%)	8 (29,6)	6 (30,0)	0,99
2, абс. (%)	10 (37)	8 (40,0)	0,99
3, абс. (%)	–	–	1,0
4, абс. (%)	–	–	1,0
Критерий cT:			
cT1, абс. (%)	1 (3,7)	2 (10,0)	0,56
cT2, абс. (%)	3 (11,1)	4 (20,0)	0,43
cT3, абс. (%)	23 (85,2)	13 (65,0)	0,16
cT4, абс. (%)	–	1 (5,0)	0,42
Критерий cN:			
cN0, абс. (%)	14 (57,1)	11 (55,0)	0,99
cN1, абс. (%)	8 (28,6)	5 (25,0)	0,99
cN2, абс. (%)	4 (9,5)	4 (20,0)	0,71
cN3, абс. (%)	1 (4,8)	–	1,0

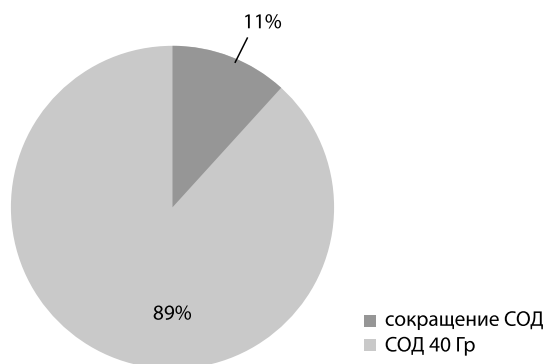


с лейкопенией grade 3; у 4% (1/27) полностью не проводилось введение второго курса химиотерапии в связи с фебрильной нейтропенией. Лучевой компонент проведен в полном объеме у 89% (24/27) пациентов, у 11% (3/27) сокращена доза лучевой терапии в связи с токсическими эффектами (пульмонит, фебрильная нейтропения).

В группе исследования: 7,4% (2/27) не проводилось повторное введение винорельбина на 29-е сутки в связи с лейкопенией grade 3 (CTCAE v 5.0); 3,7% (1/27) сокращена доза лучевой терапии (14 Гр) в связи с эпидемической ситуацией; 7,4% (2/27) сокращена доза ДЛТ (30 Гр и 16 Гр) и в первом случае не проводилось повторное введение винорельбина на 29-е сутки в связи с фебрильной лейкопенией и пульмонитом, а во втором – полностью не проводилось введение второго курса химиотерапии в связи с фебрильной нейтропенией.



**Рис. 3. Полнота проведения запланированного химиотерапевтического компонента НАХЛТ**  
**Fig. 3. Completeness of the planned chemotherapeutic component of NCT**



**Рис. 4. Полнота проведения запланированного лучевого компонента НАХЛТ**  
**Fig. 4. Completeness of the planned radiation component of NCT**

В целом отмечена удовлетворительная переносимость схемы лечения. Осложнения НАХЛТ той или иной степени тяжести отмечались в 85,2% (23/27) (CTCAE v 5.0). Имели место 60 токсических реакций: 33 – grade 1; 15 – grade 2; 11 – grade 3; 1 – grade 4. Имели место 11 токсических эффектов grade 3 и 1 токсическая реакция grade 4, все они были купированы консервативными мероприятиями и не потребовали перевода пациентов в отделение анестезиологии и реанимации. Наиболее распространенными токсическими реакциями были лейкопения 48,1% (13/27), тромбоцитопения 44,4% (12/27), анемия 29,6% (8/27) (табл. 2).

На рис. 5 представлены сканы позитронной эмиссионной компьютерной томографии и фиброгастродуоденоскопии у пациента до начала неоадьювантной ХЛТ и через 8 недель после ее завершения.

Как указано в дизайне нашего исследования, у пациентов с полным, частичным метаболическим ответом или метаболической стабилизацией опухолевого процесса, согласно критериям PERCIST 1.0, проводилось хирургическое вмешательство.

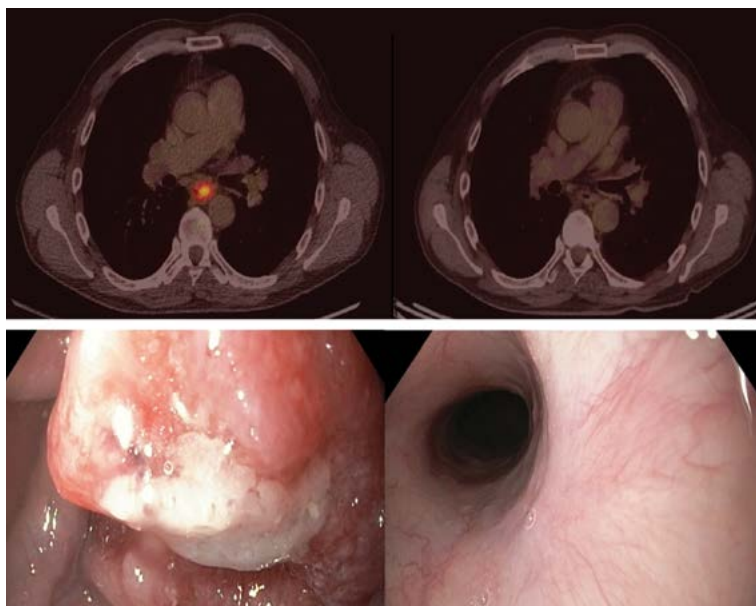
В группе исследования 5 пациентов (18,5%) отказались от операции после завершения НАХЛТ в связи с редукцией симптомов заболевания и полным клиническим регрессом опухоли. У 1 пациента отмечено прогрессирование заболевания: появление отдаленных метастатических очагов. Один пациент к моменту планирования операции имел декомпенсированную сопутствующую патологию.

У остальных пациентов выполнены хирургические вмешательства. Радикальные операции выполнены у 19 (95%) пациентов. Из них: у 17 пациентов проведена трансторакальная резекция пищевода (операция Льюиса), у 2 пациентов – трансторакальная экстирпация пищевода с анастомозом на шее. Всем пациентам дополнительно сформирована еюностома по Витцелю для раннего начала энтерального питания.

У 1 (5%) пациента выполнена пробная торакотомия в связи с инвазией опухоли в бронхиальное дерево.

**Таблица 2**  
**Токсические эффекты НАХЛТ на основании CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v 5.0**  
**Table 2**  
**Toxic effect of NCT according to CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v 5.0**

Токсический эффект	Количество эффектов, абс. (% от числа пациентов)	Степень тяжести токсического эффекта				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Лейкопения	13 (48,1)	6	3	4	0	0
Тромбоцитопения	12 (44,4)	4	7	0	1	0
Анемия	8 (29,6)	6	2	0	0	0
Повышение билирубина	6 (22,2)	5	0	1	0	0
Фебрильная нейтропения	6 (22,2)	0	0	6	0	0
Тошнота	5 (18,5)	3	2	0	0	0
Повышение креатинина	4 (14,8)	4	0	0	0	0
Рвота	3 (11,1)	3	0	0	0	0
Диарея	2 (7,4)	2	0	0	0	0
Пулumonит	1 (3,7)	0	1	0	0	0
Всего эффектов	60	33	15	11	1	0



**Рис. 5. Сканы позитронной эмиссионной компьютерной томографии и фиброгастродуоденоскопии до и после проведения НАХЛТ**  
**Fig. 5. Scans of positron emission computed tomography and fibrogastroduodenoscopy before and after NCT**

У 3 (15,8%) пациентов после радикальных хирургических вмешательств по поводу послеоперационных осложнений выполнены экстренные хирургические вмешательства. У 1 пациента диагностирована несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза, эмпиема плевры справа, медиастинит. Выполнена реторакотомия, дренирование зоны несостоятельности анастомоза. У 2 пациентов выявлен некроз с перфорацией в перемещенном желудочном трансплантате, эмпиема плевры справа, медиастинит. Выполнена резекция желудочного стебля с формированием концевой эзофагостомы на шее.

В группе сравнения у 14 (70%) пациентов выполнены радикальные операции. Из них: у 12 пациентов – трансторакальная резекция пищевода (операция Льюиса), у 1 пациента – трансторакальная экстирпация пищевода с анастомозом на шее, у 1 пациента – гибридная (торакоскопия+лапаротомия) экстирпация пищевода с анастомозом на шее. Всем пациентам дополнительно сформирована еюностома по Витцелю для раннего начала энтерального питания. У 6 (30%) выполнены пробные торакотомии. Причиной пробных операций была инвазия в аорту и/или в бронхиальное дерево.

У 1 (7,1%) пациента после операции Льюиса проведено экстренное хирургическое вмешательство в объеме резекции желудочного стебля с формированием концевой эзофагостомы на шее в связи с несостоятельностью пищеводно-желудочного анастомоза, эмпиемой плевры справа, медиастинитом. На рис. 6 представлена структура выполненных хирургических вмешательств в обеих группах пациентов.

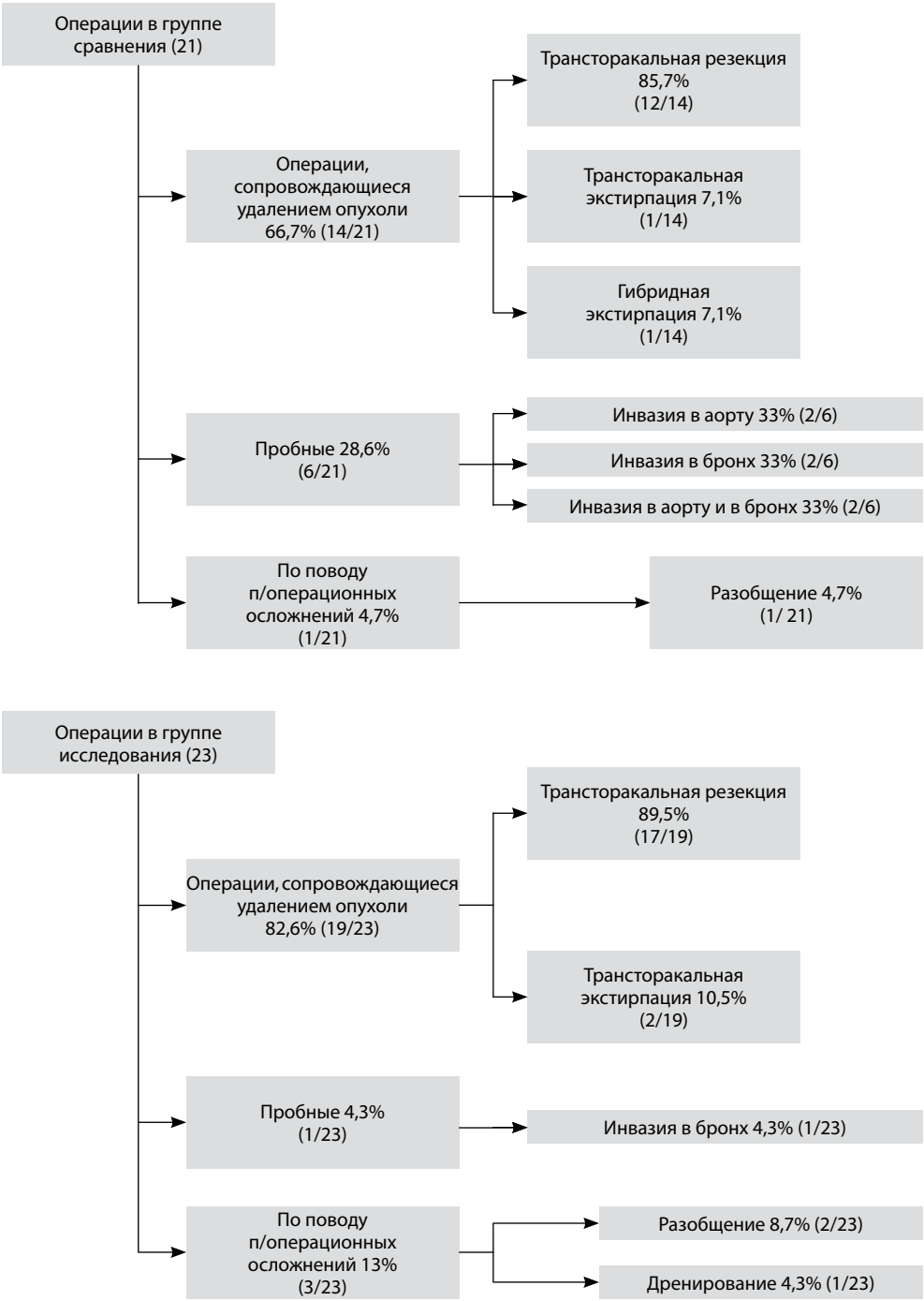


Рис. 6. Хирургические вмешательства  
Fig. 6. Previous surgery



При анализе средней продолжительности хирургических вмешательств, средней кровопотери при операциях, частоты R0-операций, среднего количества удаленных лимфатических узлов и среднего послеоперационного койко-дня статистически значимо отличалась в обеих группах только средняя продолжительность операций (табл. 3). По нашему мнению, удлинение оперативного вмешательства в группе исследования связано с постлучевыми изменениями в средостении. Данный факт согласуется с работами других авторов по этому вопросу.

Количество послеоперационных осложнений в обеих группах статистически значимо не отличалось (табл. 4).

В группе исследования умерли 2 пациента: один на 100-е сутки после трансторакальной резекции пищевода от сепсиса на фоне несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза, эмпиемы справа и медиастинита, второй – от некроза желудочного стебля на 7-е сутки послеоперационного периода. Послеоперационная летальность составила 7,4%.

**Таблица 3**  
**Периоперационные показатели в группах сравнения**  
**Table 3**  
**Perioperative indicators in comparison groups**

Критерий	Группа исследования	Группа сравнения	Р
Средняя продолжительность операций	431,8 мин	344,7 мин	0,03
Средняя кровопотеря	234 мл	222 мл	0,47
Частота R0-операций	94,7%	85,7%	0,51
Среднее количество удаленных лимфатических узлов	23 л. у.	21,6 л. у.	0,54
Средний послеоперационный койко-день	24,8 сут.	22,8 сут.	0,85

**Таблица 4**  
**Осложнения и летальность в группах сравнения**  
**Table 4**  
**Complications and mortality in comparison groups**

Осложнение	Группы		Р
	Группа исследования, % (отн.)	Группа сравнения, % (отн.)	
Разрыв мембраны трахеи	0% (0/20)	10% (2/20)	0,48
ТЭЛА	0% (0/20)	10% (2/20)	0,48
Пневмония слева	5% (1/20)	0% (0/20)	0,99
Несостоятельность анастомоза	5% (1/20)	10% (2/20)	0,99
Инфекция мочевых путей	5% (1/20)	5% (1/20)	0,99
Некроз желудочного стебля	10% (2/20)	5% (1/20)	0,99
Сепсис	10% (2/20)	5% (1/20)	0,99
Пневмония справа	20% (4/20)	1% (1/20)	0,34
Эмпиема справа	20% (4/20)	15% (3/20)	0,99
Медиастинит	20% (4/20)	15% (3/20)	0,99
Двухсторонний плеврит	35% (7/20)	35% (7/20)	0,99
Плеврит справа	20% (4/20)	20% (4/20)	0,99
Плеврит слева	5% (1/20)	15% (3/20)	0,6
Двухсторонняя пневмония	15% (3/20)	5% (1/20)	0,6



**Таблица 5**  
**Изменения критерия TNM после проведения курсов ХЛТ и после патоморфологического исследования опухоли**  
**Table 5**  
**Changes in the TNM criterion after CRT courses and after pathomorphological examination of the tumor**

Критерии	Частота, % (отн.)
<b>Критерий усТ</b>	
T0	66,7 (18/27)
T1	3,7 (1/27)
T2	11,1 (3/27)
T3	14,8 (4/27)
T4	3,7 (1/27)
<b>Критерий усN</b>	
N0	77,8 (21/27)
N1	14,8 (4/27)
N2	3,7 (1/27)
N3	3,7 (1/27)
<b>Критерий усM</b>	
M0	96,3 (26/27)
M1	1 (1/27)
<b>Критерий урТ</b>	
T0	55 (11/20)
T1	25 (4/20)
T2	5 (1/20)
T3	20 (4/20)
T4	0 (0/20)
<b>Критерий урN</b>	
N0	55 (11/20)
N1	30 (6/20)
N2	15 (3/20)
N3	0 (0/20)
<b>Критерий урM</b>	
M0	95 (19/20)
M1	5 (1/20)
<b>Патоморфологическое стадирование</b>	
I	45 (9/20)
II	10 (2/20)
IIIa	25 (5/20)
IIIb	20 (4/20)
IVa	0 (0/20)
IVb	0 (0/20)

В группе сравнения умерли 2 пациента от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): 1 пациент умер на 2-е сутки после трансторакальной резекции пищевода, 1 пациент – на 37-е сутки после трансторакальной резекции пищевода на фоне несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза, эмпиемы справа, медиастинита и сепсиса. Послеоперационная летальность составила 10%.



Различия между группами по летальности статистически незначимы ( $p=0,99$ ).

Клиническая оценка эффекта (с помощью ПЭТ/КТ, МРТ с ДВИ и ЭУС) от НАХЛТ разделила пациентов на группы: полная регрессия (полный метаболический ответ по ПЭТ/КТ согласно критериям PERCIST 1.0) – 55,6% (15/27), частичная клиническая регрессия (частичный метаболический ответ по ПЭТ/КТ) – 29,6% (8/27), стабилизация (стабилизация по ПЭТ/КТ) – 11,1% (3/27), прогрессирование – 3,7% (1/27). По результатам морфологического исследования операционного материала I степень регрессии (по А.М. Mandard et al. (1994)) отмечена у 40% (8/20). Изменения критерия TNM после проведения НАХЛТ и после патоморфологического исследования опухоли представлены в табл. 5.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Предварительная оценка непосредственных результатов неоадьювантной химиолучевой терапии РОД 2 Гр СОД 40 Гр в сочетании с полихимиотерапией на первой и четвертой неделе лучевой терапии (цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup>, винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup>) свидетельствует об удовлетворительной ее переносимости и сопоставимости по частоте серьезных токсических осложнений со стандартным лечением данной категории пациентов.
2. Комплексный подход с использованием неоадьювантной химиолучевой терапии обладает потенциалом в отношении улучшения отдаленных результатов лечения благодаря высокой частоте полных и частичных регрессий по данным клинической (полная регрессия (полный метаболический ответ по ПЭТ/КТ согласно критериям PERCIST 1.0) – 55,6% (15/27), частичная клиническая регрессия (частичный метаболический ответ по ПЭТ/КТ) – 29,6% (8/27)) и морфологической оценки (I степень регрессии отмечена у 40% (8/20) по А.М. Mandard (1994)). Представленные результаты определяют целесообразность дальнейшей оценки эффективности разработанной схемы комплексного лечения.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okeanov A.E., et al. Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Chancellorregister for 2010-2019. Polyakova S.L., ed. Minsk: RNPC OMR im. N.N. Aleksandrova; 2020. 298 p.
2. Mal'kevich V.T. Epidemiology of esophageal cancer in the Republic of Belarus. *Oncological Journal*. 2009;3(4):75–84.
3. Ministry of Health of the Republic of Belarus. *Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clinical protocol*. Minsk: Professional'nye izdaniya; 2019. 616 p.
4. Den'gina N.V. Modern therapeutic possibilities for esophageal cancer. *Practical oncology*. 2012;13(4):276–278.
5. Mal'kevich V.T., Il'in I.A., Baranov A. Yu. *Surgery for esophageal cancer*. Minsk: Nacional'naya biblioteka Belarusi; 2017. 239 p.
6. Allum W.H.J., et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *Clin Oncol*. 2009;27(30):5062–5067.
7. An F.S., et al. A prospective study of combined chemoradiotherapy followed by surgery in the treatment of esophageal carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2003;25(4):376–379.
8. Bosset J.F., et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1997;337(3):161–167.
9. Stahl M., et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J. Clin. Oncol*. 2005; 23(10):2310–2317.
10. Fujiwara Y., et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy vs. surgery alone in the treatment of resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(4):773–779.
11. Herskovic A., Martz K., al-Sarraf M., Leichman L., Brindle J., Vaitkevicius V., Cooper J., Byhardt R., Davis L., Emami B. (). Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *The New England journal of medicine*. 1992;326(24):1593–1598. doi: 10.1056/NEJM199206113262403
12. Le Prise, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*. 1994;73(7):1779–1784.

13. Lee J.L., et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(6):947–954.
14. Mariette C., et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2416–2422.
15. Natsugoe S., et al. Randomized controlled study on preoperative chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for esophageal squamous cell cancer in a single institution. *Dis Esophagus.* 2006;19(6):468–472.
16. Pankaj K.G., et al. Preoperative therapy in locally advanced esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(39):8750–8759.
17. Saeki H., et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for clinical stage II-III esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2011;31(9):3073–3077.
18. Tepper J., et al. Phase III Trial of Trimodality Therapy With Cisplatin, Fluorouracil, Radiotherapy, and Surgery Compared With Surgery Alone for Esophageal Cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1086–1092.
19. Urba S.G., et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*;2001;19:305–313.
20. Chen Y.M., et al. Can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? A meta-analysis. *Nucl. Med. Commun.* 2011;32:100510.
21. Van Hagen P., et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2074–2084.

НАШИ ОПЫТ, ТЕХНИЧНОСТЬ, ЭСТЕТИКА —  
ВАШЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ!



220049, г. Минск, ул. Кнорина, 17  
+375 17 3221678; +375 29 3499732  
e-mail: [office@recipe.by](mailto:office@recipe.by)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ