

DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.2

ISSN 2218-7332 (Print)  
ISSN 2658-3348 (Online)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет)

# Сеченовский SECHENOV MEDICAL JOURNAL

# ВЕСТНИК

Том/Volume 14  
№ 2, 2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

**СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК:  
ОНКОЛОГИЯ**

**SPECIAL ISSUE:  
ONCOLOGY**



# СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
Sechenovskii vestnik



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
НАУК О ЖИЗНИ

## Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличение значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицине. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

## Главный редактор

**П.В. Глыбочко** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

## Заместитель главного редактора

**Д.В. Бутнару** – канд. мед. наук, доц., проректор по научной и международной деятельности Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

## Редактор выпуска

**И.В. Решетов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127

## Научные редакторы

**М.Ю. Надинская** – канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

**Н.В. Эберле** – научный редактор Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0009-0006-6165-8983>

## Ответственный секретарь

**С.С. Кардашева** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

## Редакционный совет

• **Е. Айкава** – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000  
• **Г.Б. Белякович** – д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700  
• **Э. Грандоне** – д-р мед. наук, проф. госпиталя Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091  
• **С. Петанидис** – канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600  
• **Д. Риццо** – MD, профессор, Университет Рома Тор Вергата, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Центральная поликлиника Тор Вергата (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281  
• **Х.Э. Санер** – д-р мед. наук, проф. Бернского университета (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800  
• **А.А. Свистанов** – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700  
• **А. Спаллоне** – д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейронального центра Latium NCL (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516  
• **В. Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., декан факультета медицинских наук Университета

г. Крагуевац (Крагуевац, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

## Редакционная коллегия

• **В.Б. Аникин** – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092  
• **О.Б. Блюсс** – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500  
• **С.Б. Болевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931  
• **А.А. Занкин** – канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296  
• **А.В. Зорькина** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. амбулаторно-поликлинической терапии Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева (Саранск, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780  
• **В.Т. Ивашкин** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785  
• **А.М. Казарян** – д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201  
• **А.Д. Макацария** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216  
• **Д. Макфарланд** – доц., Автономный Мадридский университет (Мадрид, Испания); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686  
• **Л. Матронарди** – руководитель отделения нейрохирургии, больница Сан-Филиппо Нери (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID: 56228961100  
• **Д.Б. Мунблит** – канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800  
• **Д.А. Напалков** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884  
• **Ч.С. Павлов** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076  
• **С.В. Пирожков** – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734  
• **И.В. Решетов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127  
• **М.И. Секачева** – д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600  
• **А.Н. Стрижаков** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683  
• **А.А. Суфианов** – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501  
• **Г.Т. Сухих** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727  
• **А.С. Шершевер** – д-р мед. наук, проф. Свердловского областного онкологического диспансера (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

История издания журнала: издается с 2010 г.

Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

Сайт: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: [vestnik@sechenov.ru](mailto:vestnik@sechenov.ru)

Выход в свет: 07.07.2023

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2023

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: <http://www.femb.ru>

Подписной индекс: в каталоге агентства «Пресса России» – 29124

Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелексон

Верстка: О.А. Юнина

Отпечатано: ООО «Издательство "Триада"»

Адрес: пр-т Чайковского, 9, оф. 514, г. Тверь, 170034, Россия

Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

# SECHENOV MEDICAL JOURNAL

Vol. 14,  
No. 2, 2023SECHENOV  
UNIVERSITY  
LIFE SCIENCES

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

## Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the quality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

## Editor-in-Chief

**Peter V. Glybochko** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

## Deputy Editor-in-Chief

**Denis V. Butnaru** – MD, PhD, Associate Professor, Vice-rector (Scientific and International Affairs), Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

## Editor of the issue

**Igor V. Reshetov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127

## Scientific Editors

**Maria Yu. Nadinskaia** – MD, PhD, Associate Professor, Head of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

**Nataliya V. Eberle** – MD, Scientific Editor of Publishing Center, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0009-0006-6165-8983>

## Executive Secretary

**Svetlana S. Kardasheva** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>, Scopus Author ID: 57212196771

## Editorial Council

• **Elena Aikawa** – MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <https://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Goran B. Bjelaković** – MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Elvira Grandone** – MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **Savvas Petanidis** – PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Giuseppe Rizzo** – MD, Professor and Chairman, University of Rome Tor Vergata, Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione Policlinico Tor Vergata (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Hugo E. Saner** – MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **Andrey A. Svistunov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • **Aldo Spallone** – MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **Vladimir Jakovljevic** –

MD, PhD, DMSc, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac (Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>, Scopus Author ID: 56425747600

## Editorial Board

• **Vladimir B. Anikin** – MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • **Oleg B. Blyuss** – PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Sergey B. Bolevich** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>, Scopus Author ID: 6603144931 • **Alexey A. Zaikin** – PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Angelina V. Zorkina** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Department of Outpatient Polyclinic Therapy, National Research Mordovia State University (Saransk, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-1122-9532>, Scopus Author ID: 6508247780 • **Vladimir T. Ivashkin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Internal Medicine Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Airazat M. Kazaryan** – MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **J. Mcfarland** – Associate Professor, Autonomous University of Madrid (Madrid, Spain); <https://orcid.org/0000-0003-3994-4570>, Scopus Author ID: 57203783686 • **L. Mastroradi** – Head of the Division of Neurosurgery, San Filippo Neri Hospital (Roma, Italy); <https://orcid.org/0000-0003-0105-5786>, Scopus Author ID 56228961100 • **Daniel B. Munblit** – MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Dmitrii A. Napalkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Chavdar S. Pavlov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **Sergey V. Pirozhkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **Igor V. Reshetov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **Marina I. Sekacheva** – MD, PhD, DMSc, Professor, Director of the Institute of Personalized Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **Alexander N. Strizhakov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **Albert A. Sufianov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Gennadiy T. Sukhikh** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **Alexander S. Shershever** – MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

**Founded:** the journal has been published since 2010.

**Frequency:** quarterly

**DOI Prefix:** 10.47093

**Mass Media Registration Certificate:** PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

**Distribution:** content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

**Founder, Publisher, Editorial Office:** Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

**Address:** 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991

**Editorial office phone number:** +7 (905) 517-27-99

**Website:** <https://www.sechenovmedj.com/jour>

**E-mail:** [vestnik@sechenov.ru](mailto:vestnik@sechenov.ru)

**Published:** 07.07.2023

**Copyright:** © Sechenov Medical Journal, 2023

**Indexation:** the Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database

The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

**Subscription index** in the Russian Press Agency catalog – 29124.

**Price:** flexible

**Managing Editor:** Alla V. Sedova

**Editors-proofreaders:** Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon

**Page layout:** Olga A. Yunina

**Printed by** Publishing House Triada, Ltd

**Address:** 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russia

Format 60x90 1/8. Off set print. Print run 1000 copies.

**ОНКОЛОГИЯ**

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ  
К ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ОПУХОЛЯМ  
ПОЧКИ: ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ,  
МУЛЬТИСИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ  
И НЕФРОПАТИИ

*Г.А. Янус, А.Г. Иевлева, Е.Н. Суспицын,  
А.В. Тумакова, Е.В. Белогубова, С.Н. Алексахина,  
А.В. Того, Е.Н. Имянитов*

РАК ЯИЧНИКОВ, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ АСЦИТ  
И МИКРОСРЕДА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*О.И. Алешикова, Н.А. Бабаева, Е.В. Герфанова,  
И.Б. Антонова, В.О. Шендер, А.Э. Бабаева,  
Л.А. Ашрафян*

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ  
МЕТОДА ИЗОЛИРОВАННОЙ ПЕРФУЗИИ  
КОНЕЧНОСТЕЙ С ГИПЕРТЕРМИЕЙ У БОЛЬНЫХ  
С САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

*Т.К. Харатишвили, Н.С. Петроченко,  
Е.И. Грибкова, Ю.В. Буйденко, С.М. Каспшик,  
М.Д. Алиев*

МОДИФИЦИРОВАННАЯ СУБТОТАЛЬНАЯ  
ЛАРИНГЭКТОМИЯ С ФОРМИРОВАНИЕМ  
ТРАХЕОГЛОТОЧНОГО ШУНТА У ПАЦИЕНТОВ  
С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ  
ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

*Е.Н. Малышева, Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзон,ов,  
Е.А. Красавина*

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО  
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА,  
АССОЦИИРОВАННЫЕ С МУТАЦИЯМИ A146V,  
A59G ГЕНА KRAS

*О.И. Кит, Н.Н. Тимошкина, Д.Ю. Гвалдин,  
Н.В. Солдаткина, Ю.А. Геворкян*

ПРИМЕНЕНИЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ  
3D-ИМПЛАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ОБШИРНЫХ  
ОПУХОЛЕЙ ГРУДНОЙ СТЕНКИ:

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*А.К. Валиев, П.В. Кононец, Т.К. Харатишвили,  
А.Г. Сальков, Н.С. Петроченко,  
А.Р. Шин, А.В. Сытов, О. Ефименко*

**ONCOLOGY**

**5** HEREDITARY PREDISPOSITION TO  
KIDNEY CANCER: CANCER SYNDROMES,  
MULTISYSTEMIC DISORDERS, AND  
NEPHROPATHIES

*Grigory A. Yanus, Aglaya G. Iyevleva,  
Evgeny N. Suspitsin, Anastasia V. Tumakova,  
Evgenia V. Belogubova, Svetlana N. Aleksakhina,  
Alexandr V. Togo, Evgeny N. Imyanitov*

**21** OVARIAN CANCER, MALIGNANT ASCITES AND  
MICROENVIRONMENT. LITERATURE REVIEW

*Olga I. Aleshikova, Nataliya A. Babaeva, Evgeniya V.  
Gerfanova, Irina B. Antonova, Viktoria O. Shender,  
Aleksandra E. Babaeva, Levon A. Ashrafyan*

**31** LONG-TERM OUTCOMES OF ISOLATED LIMB  
PERFUSION WITH HYPERTHERMIA IN PATIENTS  
WITH SOFT TISSUE SARCOMAS

*Teimuraz K. Kharatishvili, Nikolay S. Petrochenko,  
Elizaveta I. Gribkova, Yuri V. Buidenok,  
Stepan M. Kaspshik, Mamed D. Aliyev*

**39** MODIFIED SUBTOTAL LARYNGECTOMY WITH  
FORMATION OF A TRACHEOPHARYNGEAL  
SHUNT FOR LOCALLY ADVANCED CANCER  
OF THE LARYNX AND HYPOPHARYNX

*Ekaterina N. Malysheva, Denis E. Kulbakin,  
Evgeny L. Choyznzonov, Elena A. Krasavina*

**49** CASE REPORT OF METASTATIC COLORECTAL  
CANCER ASSOCIATED WITH KRAS A146V AND  
A59G MUTATIONS

*Oleg I. Kit, Natalya N. Timoshkina, Dmitriy Yu.  
Gvaldin, Natalya V. Soldatkina, Yuri A. Gevorkyan*

**57** PERSONALIZED 3D PRINTED IMPLANTS  
IN THE TREATMENT OF EXTENSIVE CHEST WALL  
TUMORS: CLINICAL CASES

*Aslan K. Valiev, Pavel V. Kononets, Taimuraz K.  
Kharatishvili, Alexander G. Salkov, Nikolay S.  
Petrochenko, Alexander R. Shin, Alexander V. Sytov,  
Olga Efimenko*

## Уважаемые коллеги!

Предлагаем вашему вниманию специальный номер журнала «Сеченовский вестник», посвященный проблемам онкологии. Поводом для его выпуска явились очень знаменательные события в истории этой отрасли медицины.

Сеченовский Университет является родиной отечественной и европейской клинической онкологии. До конца XIX в. ни в России, ни в Европе не существовало научных медицинских учреждений, занимающихся изучением и лечением онкологических заболеваний.

24 (12) февраля 1898 года на заседании Правления Императорского Московского университета профессор кафедры госпитальной хирургической клиники Лев Львович Лёвшин выступил с предложением об открытии специального института для лечения раковых заболеваний. Идею горячо поддержали выдающиеся представители той эпохи, взявшие на себя финансирование, постройку и оснащение здания.

Спустя пять лет – 18 ноября (1 декабря) 1903 г. – состоялось торжественное открытие онкологического института – первого в России и Восточной Европе. В нем была создана лаборатория экспериментальной онкологии – на культурах тканей изучался патогенез злокачественных опухолей: окислительно-восстановительные и иммунопатологические процессы; развитие получила лучевая терапия рака; проводились первые эпидемиологические исследования, разрабатывались профилактические мероприятия.

Эти исторические факты явились вдохновляющим мотивом к тому, чтобы редколлегия журнала обратилась к ведущим онкологическим институтам нашей страны с приглашением опубликовать свои работы в этом выпуске.

Контент номера получился очень интересным: авторитетные онкологи России представили новые методики диагностики и лечения опухолей различной локализации.

Надеемся, что этот опыт окажет существенный вклад в развитие отечественной и мировой онкологии и, несо-



менно, подтвердит авторитет России как одного из лидеров медицинской науки!

**Решетов Игорь Владимирович,**  
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,  
директор Института кластерной онкологии  
имени профессора Л.Л. Лёвшина, заведующий кафедрой  
онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии  
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

## Dear Colleagues!

We present to your attention a special issue of the Sechenov Medical Journal, that focus on the problems of oncology. The release of the issue is associated with very significant events in the history of this branch of medicine.

Sechenov University is the birthplace of Russian and European clinical Oncology. Until the end of the XIX century, neither in Russia nor in Europe there were scientific medical institutions focused on the study and treatment of oncological diseases.

On February 24 (12), 1898, at the meeting of the Board of the Imperial Moscow University, Professor of the Department of Hospital Surgical Clinic Lev Lvovich Levshin proposed to establish a special institute for the treatment of cancer. The idea was warmly supported by prominent people of that era, who undertook the financing, construction and equipping of the building.

Five years later, on November 18 (December 1), 1903, the grand opening of the Oncological Institute took place – the first in Russia and Eastern Europe. In the Institute the first laboratory of experimental oncology was created – the pathogenesis of malignant tumors was studied on tissue cultures: redox and immunopathological processes; radiation therapy for cancer

has been developed; the first epidemiological studies were carried out; preventive measures were developed.

The whole brilliant history was the reason for the editorial board to approach the leading oncological institutions of our country with an invitation to publish their work in the special issue.

The content of the issue turned out to be very interesting, authoritative oncologists of Russia presented new methods for diagnosing and treating tumors of various localization.

We hope that this experience will make a significant contribution to the development of domestic and world oncology and, undoubtedly, will confirm the authority of Russia as one of the leaders of medical science!

**Igor V. Reshetov,**  
Dr. of Sci. (Medicine), Professor,  
Academician of the Russian Academy of Sciences,  
Director of the Institute of Cluster Oncology named after  
Professor L.L. Levshin,  
Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and  
Reconstructive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical  
University (Sechenov University)

## Обзор / Review

УДК 616.61-006.6-056.7(048)

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.5-20>

## Наследственная предрасположенность к злокачественным опухолям почки: опухолевые синдромы, мультисистемные заболевания и нефропатии

Г.А. Янус<sup>1,2</sup>, А.Г. Иевлева<sup>1,2</sup>, Е.Н. Суспицын<sup>1,2</sup>, А.В. Тумакова<sup>2</sup>, Е.В. Белогубова<sup>1</sup>,  
С.Н. Алексахина<sup>1</sup>, А.В. Того<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2,3,✉</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России

ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, г. Санкт-Петербург, 197758, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России

ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России

ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия

### Аннотация

Рак почки (РП) – частое заболевание, отличающееся чрезвычайной гетерогенностью. Известно девять моноклональных заболеваний, связанных с существенно повышенным риском развития РП: болезнь фон Гиппеля – Линдау, MET-ассоциированный папиллярный рак почки, семейный множественный лейомиоматоз и рак почки, SDHx-ассоциированная семейная феохромоцитома/параганглиома, синдром Бёрта – Хога – Дьюба, туберозный склероз, синдром Коуден, VAP1- и MTF-ассоциированные сочетания предрасположенности к меланоме и РП. Перечисленные синдромы отличаются по степени риска развития РП, количеству и скорости прогрессии предрактовых состояний, морфологическому фенотипу и течению новообразований, ответу на терапию. Выявление конкретного наследственного дефекта позволяет планировать наблюдение за носителем мутации, выбирать оптимальное время выполнения и объем хирургического вмешательства, а также оптимизировать схемы лекарственной терапии. Нередко изучение наследственных разновидностей РП дает ключ к лечению их спорадических «фенокопий», т.е. спорадических опухолей с соматическими мутациями в аналогичных генах. Основные направления дальнейшего изучения генетических факторов РП заключаются в поиске новых моноклональных разновидностей РП, изучении модификаторов риска у носителей высокопенетрантных мутаций, выяснении причастности наследственных нефропатий к возникновению онкологических заболеваний почек.

**Ключевые слова:** рак почки; почечноклеточный рак; болезнь фон Гиппеля – Линдау; таргетная терапия; высокопроизводительное секвенирование; опухолевые синдромы

### Рубрики MeSH:

ПОЧЕК НОВООБРАЗОВАНИЯ – ГЕНЕТИКА

ПОЧЕК НОВООБРАЗОВАНИЯ – ПАТОЛОГИЯ

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К БОЛЕЗНИ

ОБЗОР

**Для цитирования:** Янус Г.А., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н., Тумакова А.В., Белогубова Е.В., Алексахина С.Н., Того А.В., Имянитов Е.Н. Наследственная предрасположенность к злокачественным опухолям почки: опухолевые синдромы, мультисистемные заболевания и нефропатии. Сеченовский вестник. 2023; 14(2): 5–20. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.5-20>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Имянитов Евгений Наумович**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; зав. кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Адрес: ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, г. Санкт-Петербург, 197758, Россия  
Тел.: 8 (901) 302-37-07  
E-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Данная работа поддержана грантом РФФ № 22-45-08004.

Поступила: 31.03.2023  
Принята: 28.04.2023  
Дата публикации: 07.07.2023

## Hereditary predisposition to kidney cancer: cancer syndromes, multisystemic disorders, and nephropathies

Grigory A. Yanus<sup>1,2</sup>, Aglaya G. Iyevleva<sup>1,2</sup>, Evgeny N. Suspitsin<sup>1,2</sup>, Anastasia V. Tumakova<sup>2</sup>, Evgenia V. Belogubova<sup>1</sup>, Svetlana N. Aleksakhina<sup>1</sup>, Alexandr V. Togo<sup>1</sup>, Evgeny N. Imyanitov<sup>1,2,3,✉</sup>

<sup>1</sup>NMRC of Oncology named after N.N. Petrov

68, Leningradskaya str., Pesochny village, Saint Petersburg, 197758, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University

2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia

### Abstract

Kidney cancer (KC) is a common disease characterized by extreme heterogeneity. There are nine known monogenic diseases associated with a significantly elevated KC risk: von Hippel-Lindau disease, *MET*-associated papillary renal cancer, familial multiple leiomyomatosis and renal cell cancer, *SDHx*-associated familial pheochromocytoma/paraganglioma, Birt-Hogg-Dube syndrome, tuberous sclerosis, Cowden syndrome, *BAP1*- and *MITF*-associated melanoma-KC predisposition. These syndromes differ in the degree of cancer risk, the quantity, growth and progression rates of associated precancerous lesions, the morphology, and clinical presentations of malignancy itself, and in the response to therapy. Identification of causative germline lesion allows planning the surveillance of a mutation carrier, choosing the right time and extent of surgery, and optimizing treatment regimen. Hereditary KC research often brings forward novel approaches to the management of sporadic “phenocopies” of hereditary syndromes, i.e. sporadic cancers with somatic mutations in similar genes. The main directions for further study of genetic factors of KC are to find novel KC genes, to study risk modifiers in carriers of highly penetrant mutations, to clarify the involvement of hereditary nephropathies in the occurrence of renal cancers.

**Keywords:** kidney cancer; renal cell cancer; von Hippel-Lindau disease; targeted therapy; next-generation sequencing; cancer syndromes

#### MeSH terms:

KIDNEY NEOPLASMS – GENETICS

KIDNEY NEOPLASMS – PATHOLOGY

GENETIC PREDISPOSITION TO DISEASE

REVIEW

**For citation:** Yanus G.A., Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Tumakova A.V., Belogubova E.V., Aleksakhina S.N., Togo A.V., Imyanitov E.N. Hereditary predisposition to kidney cancer: cancer syndromes, multisystemic disorders, and nephropathies. *Sechenov Medical Journal*. 2023; 14(2): 5–20. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.5-20>

#### CONTACT INFORMATION:

**Evgeny N. Imyanitov**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, corresponding member of the RAS, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; Head of the Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Professor, Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

**Address:** 68, Leningradskaya str., Pesochny village, Saint Petersburg, 197758, Russia

Tel.: +7 (901) 302-37-07

E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** This work was supported by the RSF grant № 22-45-08004.

**Received:** 31.03.2023

**Accepted:** 28.04.2023

**Date of publication:** 07.07.2023

### Список сокращений:

NGS – next generation sequencing, секвенирование нового поколения

БГЛ – болезнь фон Гиппеля – Линдау

БХД – синдром Бёрта – Хога – Дьюба

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

РП – рак почки

ТС – туберозный склероз

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Известно девять моногенных заболеваний, связанных с существенно повышенным риском развития рака почки: болезнь фон Гиппеля – Линдау, <i>MET</i> -ассоциированный папиллярный рак почки, семейный множественный лейомиоматоз и рак почки, <i>SDHx</i> -ассоциированная семейная феохромоцитома/параганглиома, синдром Бёрта – Хога – Дьюба, туберозный склероз, синдром Коуден, <i>BAP1</i> - и <i>MITF</i> -ассоциированные сочетания предрасположенности к меланоме и раку почки.	There are nine known monogenic diseases associated with a significantly elevated kidney cancer risk: von Hippel-Lindau disease, <i>MET</i> -associated papillary renal cell cancer, familial multiple leiomyomatosis and renal cancer, <i>SDHx</i> -associated familial pheochromocytoma/paraganglioma, Birt-Hogg-Dube syndrome, tuberous sclerosis, Cowden syndrome, <i>BAP1</i> - and <i>MITF</i> -associated melanoma- kidney cancer predisposition.
Моногенные разновидности предрасположенности к раку почки отличаются по степени риска развития рака, количеству и скорости прогрессии предраковых состояний, морфологическому фенотипу и течению злокачественных новообразований, ответу на терапию.	Monogenic forms of kidney cancer predisposition differ in the degree of cancer risk, the quantity, growth and progression rates of associated precancerous lesions, the morphology, and clinical presentations of malignancy itself, and in the response to therapy.
Выявление конкретного наследственного дефекта позволяет планировать наблюдение за носителем мутации, выбирать оптимальное время выполнения и объем хирургического вмешательства, а также оптимизировать схемы лекарственной терапии.	Identification of causative germline lesion allows planning the surveillance of a mutation carrier, choosing the right time and extent of surgery, and optimizing treatment regimen.
Изучение наследственных разновидностей рака почки дает ключ к лечению их спорадических «фенокопий», т.е. спорадических опухолей с соматическими мутациями в аналогичных генах.	Hereditary kidney cancer research often brings forward novel approaches to the management of sporadic “phenocopies” of hereditary syndromes, i.e. sporadic cancers with somatic mutations in similar genes.
Основные направления дальнейшего изучения генетических факторов рака почки заключаются в поиске новых моногенных разновидностей рака почки, изучении модификаторов риска у носителей высокопенетрантных мутаций, выяснении причастности наследственных нефропатий к возникновению онкологических заболеваний почек.	The main directions for further study of genetic factors of kidney cancer are to find novel kidney cancer genes, to study risk modifiers in carriers of highly penetrant mutations, to clarify the involvement of hereditary nephropathies in the occurrence of renal cancers.

На рак почки (РП) приходится приблизительно 2–4% всех злокачественных новообразований человека [1]. Наличие близких родственников, страдающих РП, двукратно повышает риск заболевания. В целом, согласно близнецовым исследованиям, до 38% риска развития РП так или иначе связано с наследственной предрасположенностью [2].

На долю девяти основных высокопенетрантных моногенных разновидностей РП приходится порядка 5–8% всех случаев этого заболевания [3].

Вместе с тем результаты генотипирования больших когорт пациентов с использованием методов

NGS (next generation sequencing, секвенирования нового поколения) показывают, что потенциально значимые наследственные мутации выявляются чаще – в 10–16% случаев РП [4, 5].

Риск развития РП также повышается при наследственных нефропатиях и некоторых мультисистемных заболеваниях. Также можно констатировать, что на данный момент значительную долю наследственно обусловленного риска данного заболевания не удается связать с конкретными генетическими локусами.

Как наследственный, так и спорадический РП включает множество отличающихся по морфологии

и прогнозу разновидностей. Так, даже самый частый вариант новообразований почки – почечноклеточный рак – демонстрирует большое разнообразие нозологических категорий. Около 70% случаев приходится на светлоклеточный РП, приблизительно 20% – на папиллярный рак, 5% – на хромофобный рак; оставшиеся 5% представлены редкими опухолями различной природы (медулярный рак, опухоли собирательных трубочек (опухоль протоков Беллини), опухоли, ассоциированные с кистозным перерождением почек у больных, находящихся на гемодиализе, и другие) [6].

Молекулярно-генетический анализ, проведенный консорциумом The Cancer Genome Atlas (Атлас ракового генома) и другими исследователями, позволил дифференцировать дополнительные варианты гистологически не различимых новообразований. Например, папиллярный РП можно подразделить на четыре молекулярных подтипа, из которых два отличаются благоприятным прогнозом, еще один – промежуточным по агрессивности течением и особенностями ремоделирования хроматина, а последний ассоциирован с наследственными и соматическими мутациями гена *FH* (fumarate hydratase, фумарат гидратазы), метилаторным фенотипом и очень агрессивным течением [7].

В 2022 году была разработана новая, учитывающая молекулярные особенности, классификация опухолей почки, насчитывающая более 50 их разновидностей. Согласно этой классификации около 10 подтипов выделяется по молекулярным критериям – например, агрессивные новообразования почки со смешанным гистологическим строением, ассоциированные с транслокациями *ALK* (anaplastic lymphoma kinase, киназы анапластической лимфомы) [8]. Выявление наследственных разновидностей опухолей позволяет осуществлять профилактику, раннее выявление и персонализированное лечение наследственных неоплазм у носителей патогенных мутаций.

Кроме того, изучение опухолевых синдромов способствует разработке эффективных способов лечения, в том числе и спорадических опухолей. К примеру, благодаря ранним работам по изучению последствий инактивации опухолевого супрессора *VHL* (von Hippel-Lindau) при болезни фон Гиппеля – Линдау (БГЛ), удалось установить перспективность применения антиангиогенных препаратов при РП, сформировать подход к хирургическому лечению выявляемых при инструментальном обследовании почек очагов, требующих дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного процесса; аналогичные наблюдения в случае иных синдромов позволили обосновать назначение ингибиторов тирозинкиназного рецептора, протоонкогена *met* (met protooncogene, receptor tyrosine kinase, *MET*) и мишени к рапамицину млекопитающих

(mammalian target of rapamycin, *mTOR*) некоторым категориям пациентов. В настоящее время идут успешные клинические испытания более специфичных препаратов против *VHL*-ассоциированных опухолей, например селективного ингибитора HIF2α (hypoxia-inducible factor-2α, индуцируемого гипоксией фактора-2альфа) – препарата бельзутифан [9, 10].

К показаниям для направления больных РП на молекулярно-генетическую диагностику относятся:

- возраст моложе 46 лет (10% от всех случаев);
- присутствие некоторых специфических разновидностей РП (например, гибридные онкоцитомы, папиллярный РП 2-го типа);
- первично-множественный, билатеральный РП;
- наличие выраженного семейного анамнеза;
- наличие характерных внепочечных проявлений моногенных опухолевых синдромов, включающих РП в качестве одного из центральных проявлений, у самих пробандов или их родственников [11].

Данный обзор призван привлечь внимание к: значительным различиям в клиническом течении злокачественных новообразований почки, возникающих в контексте разных наследственных синдромов; профилактическим и терапевтическим возможностям, открывающимся в случае установления молекулярного диагноза конкретной нозологической категории; клинико-морфологическим признакам, зачастую позволяющим заподозрить тот или иной синдром еще до проведения генотипирования.

Обзор не носит систематического характера, однако нами было проанализировано большое число релевантных англоязычных публикаций, индексируемых Medline. Поиск в Pubmed проводился по следующему перечню ключевых терминов и их сочетаний: «von Hippel-Lindau disease», «VHL», «MET papillary renal cell cancer», «FH papillary renal cell cancer», «SDHB renal cell cancer», «Birt-Hogg-Dube syndrome», «FLCN», «tuberous sclerosis», «tuberous sclerosis renal cell cancer», «Cowden syndrome», «Cowden syndrome renal cell cancer», «BAP1 renal cell cancer», «MITF renal cell cancer», «NGS germline mutation renal cell cancer», «ESRD renal cell cancer», «NGS renal cell cancer», «CKD renal cell cancer», «(urolithiasis or kidney stone disease) and renal cell cancer», «medullary renal cell cancer» среди публикаций 2000–2022 годов.

## ОСНОВНЫЕ РАЗНОВИДНОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ПОЧКИ Болезнь фон Гиппеля – Линдау

Наиболее известная, классическая разновидность наследственного РП развивается в контексте БГЛ, ассоциированной с инактивирующими мутациями в гене *VHL* [12]. БГЛ встречается в популяции с частотой около 1:36 000–1:46 900, а в структуре РП занимает до 1,5%. Это аутосомно-доминантный

синдром с очень высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью; в 3–21% случаев мутация возникает *de novo* [13].

К характерным чертам данного заболевания относятся светлоклеточный рак и кисты почки; гемангиобластомы сетчатки, спинного мозга и головного мозга (чаще мозжечка); феохромоцитомы и параганглиомы (часто гормонально активные); нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (обычно индолентные и гормонально неактивные) и ее кисты; редчайшие опухоли эндолимфатического мешка; цистаденомы придатка яичка или широкой связки матки [14, 15]. Феохромоцитомы могут возникать у детей самого раннего возраста, начиная с младшего школьного возраста возможно развитие гемангиобластом сетчатки, а у подростков – гемангиобластом центральной нервной системы, опухолей поджелудочной железы и почек. Риск РП достигает 70% к 60 годам, средний возраст манифестации опухоли составляет 37 лет [15].

Разные типы мутаций *VHL* ассоциированы с разным спектром фенотипических проявлений БГЛ (табл.) [16].

Как правило, транкирующие мутации, приводящие к укорочению белка *VHL* (нонсенс-мутации, инсерции/делеции, влекущие сдвиг рамки считывания), а также миссенс-варианты, полностью подавляющие его активность, ассоциированы с первым типом БГЛ. В зависимости от локализации и типа замены прочие патогенные миссенс-варианты по-разному модулируют активность *VHL* и могут быть ассоциированы с различными вариантами БГЛ второго типа [16–18].

Клиническое значение редких миссенс-повреждений *VHL* зачастую неясно, и их роль может быть уточнена посредством оценки статуса *VHL* в почечных повреждениях: почти всегда в рамках БГЛ

в РП возникает феномен потери гетерозиготности. Напротив, в опухолевом компоненте гемангиобластом потеря гетерозиготности необязательна и нередко в опухоли выявляют повреждение лишь одного аллеля *VHL* [19]. Еще один тип мутаций – протяженные делеции *VHL*, в том числе вовлекающие соседний ген *BRK1* – обладают несколько сниженной пенетрантностью в отношении и феохромоцитом, и РП (такой вариант течения заболевания выделяют как «БГЛ 1В типа») [20].

Стоит упомянуть, что некоторые патогенные генетические варианты *VHL* вообще не связаны с БГЛ, а вызывают аутосомно-рецессивную разновидность врожденной полицитемии и, возможно, легочной гипертензии [21]: впервые данное заболевание было обнаружено в нашей стране в Чувашии – среди местных жителей крайне распространена founder-мутация p.Arg200Trp в гене *VHL* [22].

Продолжительность жизни больных БГЛ снижена даже при условии тщательного скрининга и, согласно недавнему крупному датскому исследованию, составляет в среднем 67 лет у мужчин и 60 лет у женщин. Основными причинами ранней смерти являются гемангиобластомы центральной нервной системы и РП [23].

Смертность, связанная с РП, является в большей степени предотвратимой: если для гемангиобластом в контексте БГЛ часто отмечается неуклонное ускорение или скачкообразная смена динамики роста, в подавляющем большинстве случаев фокусы РП увеличиваются в размере линейно [24]. Недавно было установлено, что, достигнув порога детекции методом УЗИ, эти неопластические очаги растут со скоростью порядка 0,37 см/год; у молодых пациентов скорость роста выше (0,52 см/год), а у пожилых больных – замедляется до 0,32 см/год [25].

**Таблица. Болезнь фон Гиппеля – Линдау: варианты течения, типы мутаций и фенотипические проявления**  
*Table. Von Hippel-Lindau disease: classification, types of mutation and phenotypes*

Варианты течения болезни фон Гиппеля – Линдау / Classification of von Hippel-Lindau disease	Тип мутации <i>VHL</i> / <i>VHL</i> mutation type	Фенотипические проявления болезни фон Гиппеля – Линдау / von Hippel-Lindau disease phenotype
1-й тип / Type 1	Нонсенс-мутации, инсерции/делеции, миссенс-мутации / Nonsense mutations, insertions/deletions, missense mutations	Низкий риск развития феохромоцитом/параганглиом на фоне полного спектра прочих проявлений синдрома / Low risk of pheochromocytoma / paraganglioma against the background of a full range of other manifestations of the syndrome
1В тип / Type 1B	Делеции / Deletions	Сниженная пенетрантность в отношении феохромоцитом и рака почки / Reduced pheochromocytoma and kidney cancer penetrance
2А подтип / Subtype 2A	Миссенс-мутации / Missense mutations	Относительно низкий риск рака почки на фоне выраженных сосудистых и эндокринных неопластических проявлений / Relatively low risk of kidney cancer and severe vascular and endocrine neoplastic manifestations
2-й тип / Type 2	Миссенс-мутации / Missense mutations	Высокий риск всех ассоциированных с синдромом опухолей (наиболее агрессивный вариант) / High risk of all syndrome-associated tumors (the most aggressive variant)
2С подтип / Subtype 2C	Миссенс-мутации / Missense mutations	Возникновение изолированных феохромоцитом/параганглиом / Isolated pheochromocytomas / paragangliomas

Так как в одной почке при БГЛ может насчитываться более 600 мелких опухолевых очагов, изначально многие онкоурологи придерживались агрессивной тактики, заключающейся в раннем проведении односторонней или билатеральной нефрэктомии, обрекающей пациентов на пожизненную заместительную терапию. Однако еще в конце 90-х годов XX века было показано, что даже крупные *VHL*-ассоциированные опухоли почки редко дают отдаленные метастазы и практически никогда не метастазируют до достижения порога в 3 см в наибольшем диаметре [26]. Это дало возможность реализовывать современную концепцию активного наблюдения малых очагов и осуществления щадящего, сохраняющего функцию почки оперативного вмешательства, вплоть до достижения порогового размера или резкого ускорения роста новообразования [26, 27].

Основная физиологическая роль *VHL* состоит в формировании белкового комплекса с участием белков элонгинов В и С, а также молекул кулина 2 и RBX1 (ring-box 1) – этот комплекс распознает и вызывает деградацию HIF1 $\alpha$  и HIF2 $\alpha$ , если они были предварительно гидроксигированы пролилгидроксилазами (prolyl hydroxylase, PHD) семейства PHD (1 гомолог Egl 9, Egl nine homolog 1, EGLN). Активность белков PHD1-3 в отношении HIF1/2 $\alpha$  критически зависит от наличия в клетке достаточного уровня кислорода, а также 2-оксиглутарата и железа. Как при гипоксии, так и при биаллельных дефектах *VHL* («псевдогипоксия»), HIF1- и 2 $\alpha$  перестают утилизироваться клеткой и вызывают транскрипцию сотен белков, в том числе VEGF (vascular endothelial growth factor, васкулоэндотелиальный фактор роста) и PDGF (platelet-derived growth factor, фактор роста тромбоцитов) [28, 29]. Именно поэтому типичные светлоклеточные почечноклеточные карциномы, ассоциированные с наследственными и соматическими дефектами *VHL*, демонстрируют очень высокую степень васкуляризации и хорошо реагируют на антиангиогенные тирозинкиназные ингибиторы [6, 30].

Считается, что ведущая роль в повышении пролиферативного потенциала при дефектах *VHL* принадлежит HIF2 $\alpha$ ; эта молекула играет важную роль и при других разновидностях наследственного РП. Недавно удалось создать специфичный и эффективный фармакологический ингибитор HIF2 $\alpha$ , белзутифан. При БГЛ для РП длительный контроль заболевания был достигнут при применении белзутифана в 97% случаев, а объективный ответ наблюдался в 49% случаев; длительный ответ также наблюдался в 30% случаев гемангиобластом центральной нервной системы [10]. На основании этих результатов препарат был одобрен U.S. Food and Drug Administration (FDA) для лечения РП, гемангиобластом и опухолей поджелудочной железы в рамках БГЛ [31]. Кроме того, применение белзутифана в контексте не связанного

с БГЛ распространенного светлоклеточного РП среди пациентов, прошедших в среднем 3 линии терапии, позволило достичь контроля заболевания в 80% случаев и объективного ответа в 25% случаев, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,5 месяца [9].

### Наследственный папиллярный рак почки: *MET* и *FH*

Традиционно папиллярный РП подразделяется на два гистологических типа, из которых тип 1 ассоциирован с индолентным течением, а тип 2, напротив, отличается высокой агрессивностью.

Наследственные активирующие гетерозиготные мутации в киназном домене онкогена *MET* ассоциированы с мультифокальным билатеральным папиллярным РП 1-го типа [32, 33]. *MET* – тирозинкиназный рецептор *HGF/SF* (hepatocyte growth factor/scatter factor, фактора роста гепатоцитов / «рассеивающий» фактор), его активация сопровождается запуском сигнальных каскадов гомолога вирусного онкогена тимомы мышей *v-akt* (*v-akt murine thymoma viral oncogene homolog, AKT*) / каталитической  $\alpha$ -субъединицы фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата-3-киназы (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, *PIK3CA*) / *mTOR*, митоген-активируемых протеинкиназ (mitogen-activated protein kinase, *MAPK*), киназы фокальной адгезии (focal adhesion kinase, *FAK*). Хотя существуют клинические описания внепочечных неоплазм у носителей мутаций в гене *MET*, убедительных данных о наличии внепочечных проявлений этого синдрома не имеется [34]. К пожилому возрасту пенетрантность, по имеющимся данным, приближается к 100%. Активирующие мутации *MET* обычно представляют собой миссенс-замены, и поэтому верификация клинической значимости отдельных вариантов может быть затруднительной [35].

К характерным признакам *MET*-ассоциированных РП относятся мультифокальность, гиповаскуляризация (в отличие от прочих опухолей почки) и своеобразная гистопатологическая картина, чаще всего это бифазный сквамозный альвеолярный вариант папиллярного рака 1-го типа [36, 37]. Интересно, что соматические дефекты *MET* лежат в основе идентичных по морфологии единичных очагов РП – такая клиническая ситуация встречается несколько чаще *MET*-ассоциированного наследственного синдрома [7]. Для обусловленного мутациями *MET* наследственного РП свойственен медленный рост (0,15 см/год) и позднее метастазирование, поэтому в отношении оптимального времени хирургического вмешательства применимы те же рекомендации, что и в случае БГЛ [25]. Антиангиогенная терапия в случае *MET*-ассоциированного рака малоэффективна. Ранние клинические испытания продемонстрировали эффективность ингибитора *MET*

саволитиниба для лечения распространенного папиллярного рака, ассоциированного с гиперактивацией *MET* [38].

Совершенно иное клиническое поведение характерно для опухолей почки в контексте семейного множественного лейомиоматоза и РП, ассоциированного с гетерозиготными наследственными мутациями гена *FH* [39]. Канцерогенез при этом молекулярном дефекте связан с переводом циклического характера взаимопревращений трехкарбоновых кислот (цикла Кребса) в линейный, накоплением онкометаболита фумарата и целым рядом метаболических изменений: переходом клетки к аэробному гликолизу, интенсивным глутаминолизом, деградацией митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), накоплением повреждающих ДНК активных форм кислорода, снижением уровня свободного железа в цитоплазме, массивным сукцинированием множества белков клетки. Эти изменения вызывают подавление активности гидроксимилирующих HIF белков PHD (EGLN) и опухолевого супрессора АМПК (протеинкиназа, активируемая аденозинмонофосфатом, adenosine-monophosphate-activated protein kinase), активацию онкогена mTOR, нарушение ответа клетки на повреждения ДНК, в том числе репарации двухцепочечных разрывов ДНК, глобальное изменение метилирования генома [40, 41]. Распространенность данного синдрома, возможно, недооценивается [42, 43].

Морфология *FH*-ассоциированных опухолей почки разнообразна, наиболее часто они представлены специфической разновидностью папиллярного РП 2-го типа, иногда – опухолями собирательных трубочек или иными редкими гистологическими вариантами со специфической иммуногистохимической картиной (отсутствием экспрессии *FH* и признаками пан-сукцинирования цистеиновых групп белков) [44]. Опухолевые проявления при наследственных мутациях *FH* возникают рано – к 30 годам до трети пациенток подвергаются миомэктомию или гистерэктомию по поводу лейомиоматоза матки, а средний возраст развития РП составляет 40–47 лет; в то же время известны случаи возникновения *FH*-ассоциированного РП уже у подростков [45–47].

В целом риск РП при этом синдроме составляет 15–20%, а возникающие опухоли (обычно единичные, молатеральные) имеют агрессивный характер течения и быстро метастазируют. Выжидательная тактика в данном случае не оправдана: при обнаружении новых очагов в ходе ежегодно проводимых магнитно-резонансной и компьютерной томографий лечение должно проводиться незамедлительно, на момент диагноза часто уже имеются отдаленные метастазы. В отличие от большинства разновидностей РП, эти быстрорастущие, метаболически активные новообразования и их метастазы хорошо заметны на позитронно-эмиссионной томографии,

совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) [48]. Эффективного лекарственного лечения *FH*-ассоциированного РП до сих пор не существует. Папиллярный РП 2-го типа, в том числе, *FH*-ассоциированный, сравнительно резистентен к антиангиогенной терапии [49]. Обнадеживающие результаты демонстрирует сочетание ингибиторов mTOR и VEGF [50], а также комбинация ингибиторов VEGF и EGFR (epidermal growth factor) [51, 52]. Многочисленные попытки использовать метаболические особенности *FH*-ассоциированных РП для создания таргетных подходов к терапии (ингибирование гликолиза, глутаминолиза, PARP (poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase 1 и т.д.) пока не увенчались успехом или находятся в доклинической стадии изучения [52, 53]. В литературе имеются примеры выраженного ответа *FH*-ассоциированных опухолей на иммунотерапию [44, 54–57]. Такие опухоли имеют невысокую мутационную нагрузку, однако обильно инфильтрированы CD8<sup>+</sup> (differentiation cluster 8) лимфоцитами и демонстрируют высокую экспрессию PD-L1 (programmed death ligand 1) [44]. Впрочем, есть и противоречащие этим результатам клинические [58] и морфологические [59] исследования.

#### ***SDHx*-ассоциированный рак почки**

Еще более редкими являются опухоли почки, связанные с гетерозиготными наследственными дефектами другого фермента цикла Кребса, сукцинатдегидрогеназы. Мутации могут локализоваться в генах различных субъединиц этого фермента *SDHA/B/C/D/AF2*, (succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A, B, C, D, AF2), “*SDHx*”, однако в подавляющем большинстве случаев РП ассоциирован с наследственными повреждениями *SDHB* [60, 61].

Основным проявлением состояний, связанных с наследственными мутациями сукцинатдегидрогеназы, являются феохромоцитомы и параганглиомы, а также гастроинтестинальные стромальные опухоли. РП возникает лишь приблизительно у 5% носителей патогенных мутаций, однако средний возраст пациентов на момент диагноза очень молодой, от 32 до 39 лет [61, 62].

*SDHx*-ассоциированные опухоли во многом схожи с *FH*-ассоциированными новообразованиями: для них также характерны нарушение метилирования ДНК; высокий уровень сукцината, подавляющего PHD, нарушающего утилизацию HIF и вызывающего псевдогипоксию; нарушение гомологичной рекомбинации ДНК и присутствие хромосомных перестроек. Вместе с тем мутационная нагрузка и уровень нарушений копийности генов в этих новообразованиях намного ниже [52, 63].

*SDHx*-ассоциированные РП имеют очень своеобразную морфологию, они отчасти схожи с онкоцитомами [64]. Хотя клинический опыт в отношении этих

редких опухолей скуден, по-видимому, они отличаются относительно агрессивным течением и ранним метастазированием, особенно если опухоль разнородна по гистологическому строению и имеет участки некроза [61, 65]. В ходе радиологического обследования бессимптомных носителей в отношении феохромоцитомы/параганглиомы рекомендуют оценивать также наличие очагов в почках [66]. Рассматриваются различные подходы к лекарственному лечению данных новообразований, однако редкость подобных опухолей препятствует проведению клинических исследований [52].

### Синдром Бёрта – Хога – Дьюба

Аутосомно-доминантный синдром Бёрта – Хога – Дьюба (БХД, Birt-Hogg-Dube syndrome) связан с наследственными дефектами гена *FLCN* (folliculin, фолликулина) и проявляется эпизодами спонтанного пневмоторакса в результате разрыва мелких кист легких, различными опухолями кожи (фиброфолликуломы, акрохордоны, ангиофибромы, коллагеномы и т.д.), множественными кистами и РП [67].

Экспрессивность этих проявлений сильно варьирует [68]. Приблизительно у четверти больных выявляют мутацию с.1285delC, приходящуюся на «горячую точку» мутагенеза, однако в некоторых популяциях (датчане, японцы, шведы) преобладают этноспецифичные фаундер-варианты [69, 70]. БХД встречается с частотой примерно 1:500 000, при этом в некоторых этнических группах частота этого редкого синдрома существенно повышена; так, в Швеции распространенность фаундер-варианта с.779+1G>T в гене *FLCN* достигает 1:3265 [70, 71].

Функция *FLCN* изучена не в полной мере. Его инактивация приводит к повышению активности онкогена mTOR, EGFR- MAPK, псевдогипоксии, нарушению регуляции процессов цитокинеза, аутофагии и некоторых других [72, 73].

Риск развития РП в рамках БХД составляет порядка 15–30%, средний возраст пациентов – 49 лет; обычно наблюдаются хромофобный РП или гибридные новообразования с чертами хромофобного РП и онкоцитомы, реже – светлоклеточный РП; эти опухоли отличаются своеобразным набором хромосомных аномалий [74–76].

*FLCN*-ассоциированный РП отличается обычно крайне медленным ростом (0,11 см/год) и индолентным течением, что допускает применение стандартной выжидательной тактики и органосохраняющих операций [25]. На данный момент специфических вариантов лекарственного лечения метастатического *FLCN*-ассоциированного РП не существует. Данные об эффективности ингибиторов mTOR для лечения проявлений БХД немногочисленны и неоднозначны, клиническое испытание с участием больных РП (NCT02504892) не удалось провести в связи с медленным набором пациентов [77–79].

### Наследственные дефекты каскада *PI3K/AKT/mTOR*: туберозный склероз и синдром Коуден

Туберозный склероз (ТС) – аутосомно-доминантное мультисистемное заболевание с большим разнообразием опухолевых проявлений. Наиболее часто встречаются специфические поражения головного мозга: туберы, субэпендимальные узлы, гигантоклеточная астроцитома, кожи: ангиофибромы, околоногтевые фибромы, специфические дисколорации, легких: лимфангиолейомиоматоз, сердца: спонтанно регрессирующие рабдомиомы, почек [80].

Заболевание связано с мутациями в генах *TSC1* и *TSC2* (tuberous sclerosis complex 1 и 2, комплекса туберозного склероза), продукты которых инактивируют киназу mTOR.

Встречается ТС с относительно высокой частотой (1:6760–1:13 520 среди новорожденных), в большинстве случаев мутация возникает *de novo* [81]. Поражения почек находятся на втором месте в структуре смертности больных ТС [82]. Наиболее частым почечным проявлением ТС является ангиомиолипоз (у 78% пациентов к 40 годам), реже встречаются почечные кисты, злокачественные эпителиоидные ангиомиолипозы, а также почечноклеточный рак [80]. Хотя ангиомиолипозы в подавляющем большинстве случаев доброкачественны, при ТС эти множественные билатеральные повреждения, увеличиваясь в числе и размере, могут полностью заместить почечную паренхиму, приведя к терминальной стадии почечной недостаточности. Кроме того, они могут быть причиной жизнеугрожающих кровотечений, а также маскировать быстро растущие (>0,5 см/год) очаги РП и эпителиоидных ангиомиолипоз, поэтому необходимо следить за динамикой роста почечных новообразований [83, 84].

Хирургическое лечение ангиомиолипоз почки при ТС в большинстве клинических ситуаций нежелательно. Крупные и/или многочисленные новообразования – показание для назначения ингибиторов mTOR: в 97% случаев эверолимус в низких дозах сдерживал рост этих опухолей, а в 85% случаев удалось добиться длительного контроля болезни [85]. Хотя почечноклеточный рак встречается лишь приблизительно у 1–4% больных ТС, *TSC*-ассоциированные РП обнаруживаются в необычно молодом возрасте (средний возраст – 30 лет) [86, 87]. Эти опухоли гистологически неоднородны, однако чаще всего встречается папиллярный РП с потерей экспрессии *SDHB* (морфологически не похожий на РП, ассоциированный с наследственными мутациями *SDHx*), а также гибридные онкоцитомы / хромофобный РП, напоминающие РП, возникающий в контексте БХД [86].

Гетерозиготные мутации гена *PTEN* (phosphatase and tensin homolog, гомолога фосфатазы и тензина),

подавляющего активность сигнального каскада PI3K/AKT/mTOR, приводят к развитию чрезвычайно редкого синдрома, наблюдающегося с частотой примерно около 1:250 000 и демонстрирующего еще большее разнообразие проявлений. В медицинской литературе это заболевание чаще называют синдромом Коуден (другие названия – синдром Баннаян – Райли – Рувалькаба, *PTEN*-ассоциированный гамартоматозный опухолевый синдром) [88]. Синдромом Коуден сопряжен с повышенным риском рака молочной железы (85% в течение жизни), щитовидной железы (35%), РП (34%), эндометрия (28%), а также меланомы, полипоза и рака толстой кишки [89]. Кроме того, у больных часто наблюдаются макроцефалия, нейропсихиатрические расстройства, множественные доброкачественные опухоли кожи [90].

Средний возраст возникновения РП составляет около 45 лет (наиболее ранний случай – в 11 лет), наиболее часто встречаются различные разновидности папиллярного РП, а также хромофобный РП. *PTEN*-ассоциированный РП, по-видимому, не слишком агрессивен: даже очень крупные опухоли (10 см) могут не сопровождаться метастазированием [91, 92]. Можно также отметить, что по меньшей мере некоторые *PTEN*-ассоциированные новообразования хорошо отвечают на ингибиторы mTOR [93].

#### **«Новые» гены наследственного рака почки: *VAP1, MITF***

В 2011–2013 гг. был открыт и охарактеризован новый наследственный опухолевый синдром, связанный с инактивацией опухолевого супрессора *VAP1* (белок 1, ассоциированный с *BRCA1*, *BRCA1* associated protein 1) и приводящий к повышенному риску увеальной меланомы, меланомы кожи, базалиомы, мезотелиомы плевры, РП и, вероятно, ряда иных новообразований [94–96]. Распространенность синдрома пока неизвестна, однако установлено, что онкологический риск при данном заболевании реализуется в среднем возрасте. Большинство случаев *VAP1*-синдрома семейные, и некоторые «раковые семьи» (cancer families) характеризуются наследованием патогенных мутаций на протяжении столетий [97].

Функции *VAP1* разнообразны: они связаны с регуляцией транскрипции, ответом на повреждение ДНК, гомологичной рекомбинацией, апоптозом и поддержанием митохондриального метаболизма [98]. У 5–10% носителей мутаций в гене *VAP1* в среднем к 50 годам развивается мультифокальный билатеральный светлоклеточный РП, часто на фоне множественных кистозных поражений почек, отличающийся относительно ранним метастазированием и быстрым ростом (0,6 см/год) [25, 99].

Оптимальная тактика у носителей мутаций *VAP1* при обнаружении маленького очага в почке пока не определена [100]. Предложен

ряд потенциально эффективных подходов к терапии *VAP1*-ассоциированных опухолевых поражений, в том числе при помощи ингибиторов PARP [98, 101]. Поиск специфического лечения *VAP1*-ассоциированных опухолей актуален, в том числе и для спорадического РП: соматические мутации *VAP1* обнаруживаются в 5–10% спорадических светлоклеточных и папиллярных карцином почки и ассоциированы с плохим прогнозом [102].

Другая наследственная причина сочетания РП и меланомы – активирующая миссенс-замена p.Glu318Lys (p.E318K) в онкогенном факторе транскрипции *MITF* (транскрипционный фактор, индуцирующий меланоциты, melanocyte inducing transcription factor) [103]. *MITF* гомологичен генам *TFE3* и *TFEB* (транскрипционные факторы 3 и В, связывающиеся с энхансером константного участка тяжелой цепи иммуноглобулина, transcription factor binding to immunoglobulin heavy constant mu enhancer 3 и В). Транслокации *TFE3* и *TFEB* являются центральным драйверным событием канцерогенеза при особом подтипе агрессивного спорадического РП [6]. Замена p.Glu318Lys связана с повышением транскрипционной активности, в том числе активацией экспрессии гена *HIF1α*. Риск РП у носителей мутации повышается приблизительно в 5 раз, но эта оценка может быть неточной вследствие большой редкости данного состояния [104, 105].

#### **Наследственный рак почки и таргетное секвенирование**

В последнее время появился целый ряд работ, обобщающих исследования различных групп пациентов с РП (последовательные случаи, распространенный РП, РП у молодых пациентов, РП среди пациентов из ранее неисследованных популяций и т.д.), выполняемые при помощи таргетного секвенирования [4, 5, 105–108]. Согласно этим данным, присутствие мутаций в классических генах РП ассоциировалось с мультифокальными/билатеральными опухолями, наличием характерного семейного анамнеза и несветлоклеточным гистологическим типом; единичная светлоклеточная карцинома почки даже у молодых пациентов, напротив, редко оказывалась обусловлена мутацией в известных генах РП.

У пациентов с агрессивными опухолями почки наиболее часто обнаруживались повреждения генов *FH*, *VAP1* и *SDHx* [4, 106, 108]. Интересной находкой стало выявление повышенного риска РП (примерно двукратное) у носителей патогенных вариантов в гене *CHEK2* (киназа 2 контрольной точки, checkpoint kinase 2), связанного с раком молочной железы и щитовидной железы [4, 108]. Имеются также сведения о том, что повышенный риск РП может быть связан с моноаллельными дефектами генов *ATM* (серин/треониновая киназа, мутированная при атаксии-телеангиэктазии, ataxia telangiectasia mutated

serine/threonine kinase) и *BRIP1* (*BRCA1* interacting helicase 1) [4, 105, 108, 109]. Приблизительно у 1,5% пациентов с РП обнаруживаются мутации в генах *BRCA1/2* (рак молочной железы 1 и 2, breast cancer 1 и 2), причем примерно в половине (0,6%) таких случаев находят феномен «потери гетерозиготности», ассоциированный с дефектом репарации двухцепочечных разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации [110]. Эта находка имеет важное практическое значение: такие новообразования могут быть чувствительны к специфической терапии (препаратами платины, митомицином С, ингибиторами PARP) [111].

В настоящее время продолжается поиск новых причин РП в контексте проявлений синдромов, традиционно считающихся «непочечными». Так, в недавнем масштабном анализе данных, полученных в ходе рутинного таргетного секвенирования материала от онкологических пациентов ( $n = 214\ 020$ ) в различных медицинских центрах США и Великобритании, была показана выраженная связь биаллельных мутаций в гене *MUTYH* (гомолог ДНК гликозилазы *mutY*, *mutY* DNA glycosylase homolog) с РП (отношение шансов 32,28 [95% доверительный интервал 6,40–162,73]) [112]. Инактивация этого гена в первую очередь ассоциирована с полипозом и раком толстой кишки, в меньшей степени – с раком яичника и мочевого пузыря; для *MUTYH*-ассоциированных опухолей характерна гипермутабельность и, как следствие, повышенная чувствительность к иммунотерапии [113].

**«Скрытый» наследственный компонент РП: неизвестные синдромы, частые низкопенетрантные варианты, неонкологические нефропатии**

Большая часть наследуемости РП остается необъясненной. Существует ряд «генов-кандидатов» предрасположенности к РП. Несмотря на большую (элонгин С, *PBRM1* (полибромо 1, polybromo 1)) или меньшую (*CDKN2B* (ингибитор циклин-зависимой киназы 2В, cyclin dependent kinase inhibitor 2В)) убедительность свидетельств в пользу клинического значения подобных локусов, на данный момент критическая масса данных, позволяющих подтвердить или опровергнуть их роль, не получена [114–116]. Небольшая доля «скрытой» наследуемости РП, вероятно, приходится на неизвестные моногенные синдромы. Некоторую долю наследуемости можно объяснить сочетанием у пробанда частых низкопенетрантных аллелей, выявляемых методиками GWAS (полногеномный анализ ассоциаций, genome-wide association studies) [117]. Индивидуальная оценка статуса таких аллелей клинически бессмысленна, однако оценка всей их совокупности может выявить лиц с заметным повышением риска [118].

Кроме того, можно отметить недооцененную роль нефропатий, включая наследуемые, которые косвенно повышают риск развития РП (подобно тому, как наследственный хронический панкреатит повышает риск рака поджелудочной железы). Например, существует особый подтип РП, возникающий у находящихся на диализе пациентов на фоне кистозного перерождения ткани почки. Риск РП при терминальной стадии хронической болезни почек приблизительно вдвое выше популяционного. Существенно, что чем младше пациент и дольше стаж диализа, тем выше риск онкологического заболевания [119]. Кроме того, у диализных пациентов часто встречаются необычные опухоли с сочетанием морфологических черт светлоклеточного и папиллярного рака [119]. Сама по себе хроническая болезнь почек, даже не дошедшая до терминальной стадии, также ассоциирована с РП, причем наиболее часто в таких случаях выявляют папиллярный рак [120, 121]. Между тем ассоциированные с развитием РП хронические заболевания почек у молодых больных часто обусловлены наследственными причинами [122, 123]. Аналогично приблизительно 1,5-кратное повышение риска РП связано с наличием мочекаменной болезни, в том числе ее наследуемых разновидностей, характерных для молодых пациентов с длительным стажем мочекаменной болезни [124]. Подобные опухоли также чаще демонстрируют папиллярную морфологию.

Можно отметить, что такая морфологическая разновидность РП, как медулярный рак, встречается только у носителей гетерозиготного патогенного варианта гена *HbS* – аллеля гемоглобина В, ассоциированного с серповидноклеточной анемией [125]. Возможно, ассоциацию иных редких гистологических вариантов РП с наследственными причинами еще предстоит выявить.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день известно девять разновидностей наследственного РП, которые вызываются мутациями в генах *VHL*, *MET*, *FH*, *SDHA/B/C/D*, *FLCN*, *TSC1/2*, *PTEN*, *BAP1*, *MITF*. Кроме того, к развитию РП могут быть причастны гены репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Выявление патогенных вариантов позволяет организовать медицинское наблюдение за носителями патогенных аллелей. Для разных форм наследственного РП применяется различная хирургическая тактика: выжидательная для носителей мутаций в генах *VHL*, *MET*, *FLCN*, *PTEN*, и, возможно, *BAP1*; интервенционная при наличии патогенных вариантов в генах *FH* и *SDHx*. Для некоторых наследственных форм РП разработана эффективная лекарственная терапия; в частности, в лечении отдельных разновидностей РП используются белзутифан, ингибиторы MET, ингибиторы mTOR. Ряд подобных наблюдений удастся транслировать

в практику лечения sporadических злокачественных новообразований почек, являющихся биологически «фенокопиями» наследственно обусловленного

### ВКЛАД АВТОРОВ

Г.А. Янус, А.Г. Иевлева разработали концепцию научной работы, составили черновик статьи. Г.А. Янус, Е.Н. Суспицын, А.В. Тумакова, Е.В. Белогубова, С.Н. Алексахина, А.В. Того провели поиск и анализ данных литературы. А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов провели критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ghosn M., Kattan J., Karak F.E., et al. Renal cell carcinoma management: real-world practice and challenges at a national level. *Future Oncol.* 2023 May 17. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-1189>. Online ahead of print. PMID: 37194701
2. Mucci L.A., Hjelmborg J.B., Harris J.R., et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. *JAMA.* 2016; 315(1): 68–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>. PMID: 26746459
3. Kallinikas G., Habib H., Tsimiliotis D., et al. Renal cell cancers: unveiling the hereditary ones and saving lives—a tailored diagnostic approach. *Int Urol Nephrol.* 2017; 49(9): 1507–1512. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1625-8>. PMID: 28567709
4. Carlo M.L., Mukherjee S., Mandelker D., et al. Prevalence of germline mutations in cancer susceptibility genes in patients with advanced renal cell carcinoma. *JAMA Oncol.* 2018; Sep 1; 4(9): 1228–1235. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1986>. PMID: 29978187
5. Kong W., Yang T., Wen X., et al. Germline mutation landscape and associated clinical characteristics in Chinese patients with renal cell carcinoma. *Front Oncol.* 2021; Dec 2; 11: 737547. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.737547>. PMID: 34926252
6. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N., et al. Kidney cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; Jan; 20(1): 71–90. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0001>. PMID: 34991070
7. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan W.M., Spellman P.T., et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016; Jan 14; 374(2): 135–145. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505917>. PMID: 26536169
8. Moch H., Amin M.B., Berney D.M., et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part a: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2022; Nov; 82(5): 458–468. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.06.016>. PMID: 35853783
9. Choueiri T.K., Bauer T.M., Papadopoulos K.P., et al. Inhibition of hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  in renal cell carcinoma with belzutifan: a phase 1 trial and biomarker analysis. *Nat Med.* 2021; May; 27(5): 802–805. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01324-7>. PMID: 33888901
10. Jonasch E., Donskov F., Iliopoulos O., et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med.* 2021; Nov 25; 385(22): 2036–2046. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103425>. PMID: 34818478
11. Bratslavsky G., Mendhiratta N., Daneshvar M., et al. Genetic risk assessment for hereditary renal cell carcinoma: Clinical consensus statement. *Cancer.* 2021; Nov 1; 127(21): 3957–3966. <https://doi.org/10.1002/cncr.33679>. PMID: 34343338
12. Latif F., Tory K., Gnarr J., et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science.* 1993; May 28;

РП. Исследования в области генетики РП далеки от завершения и являются важнейшей отраслью молекулярной онкоурологии.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Grigory A. Yanus, Aglaya G. Iyevleva: development of the concept, preparation of a draft article. Grigory A. Yanus, Evgeny N. Suspitsin, Anastasia V. Tumakova, Evgenia V. Belogubova, Svetlana N. Aleksakhina, Aleksandr V. Togo: literature search and data analysis. Aglaya G. Iyevleva, Evgeny N. Imyanitov: a critical analysis of the work and text editing with the introduction of original intellectual contributions. All authors approved the final version of the publication.

- 260(5112): 1317–1320. <https://doi.org/10.1126/science.8493574>. PMID: 8493574
13. Binderup M.L.M., Galanakis M., Budtz-Jørgensen E., et al. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel-Lindau disease (vHL) in Denmark. *Eur J Hum Genet.* 2017; Feb; 25(3): 301–307. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.173>. PMID: 27966541
14. Crespigio J., Berbel L.C.L., Dias M.A., et al. Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. *J Endocrinol Invest.* 2018; Jan; 41(1): 21–31. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0683-1>. PMID: 28589383
15. Kruizinga R.C., Sluiter W.J., de Vries E.G., et al. Calculating optimal surveillance for detection of von Hippel-Lindau-related manifestations. *Endocr Relat Cancer.* 2013; Dec 20; 21(1): 63–71. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0308>. PMID: 24132471
16. Chen F., Kishida T., Yao M., et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat.* 1995; 5(1): 66–75. <https://doi.org/10.1002/humu.1380050109>. PMID: 7728151
17. Reich M., Jaegle S., Neumann-Haefelin E., et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease. *Acta Ophthalmol.* 2021; Dec; 99(8): e1492–e1500. <https://doi.org/10.1111/aos.14843>. PMID: 33720516
18. Chiorean A., Farncombe K.M., DeLong S., et al. Large scale genotype- and phenotype-driven machine learning in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat.* 2022; Sep; 43(9): 1268–1285. <https://doi.org/10.1002/humu.24392>. PMID: 35475554
19. Koeller D.R., Manning D.K., Schwartz A., et al. An optimized protocol for evaluating pathogenicity of VHL germline variants in patients suspected with von Hippel-Lindau syndrome: Using somatic genome to inform the role of germline variants. *MethodsX.* 2022; Jun 18; 9: 101761. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2022.101761>. eCollection 2022. PMID: 35774415
20. McNeill A., Rattenberry E., Barber R., et al. Genotype-phenotype correlations in VHL exon deletions. *Am J Med Genet A.* 2009; Oct; 149A(10): 2147–2151. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33023>. PMID: 19764026
21. Chomette L., Migeotte I., Dewachter C., et al. Early-onset and severe pulmonary arterial hypertension due to a novel compound heterozygous association of rare VHL mutations: A case report and review of existing data. *Pulm Circ.* 2022; Apr 1; 12(2): e12052. <https://doi.org/10.1002/pul2.12052>. PMID: 35734542
22. Ang S.O., Chen H., Hirota K., et al. Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. *Nat Genet.* 2002; Dec; 32(4): 614–621. <https://doi.org/10.1038/ng1019>. PMID: 12415268
23. Binderup M.L., Jensen A.M., Budtz-Jørgensen E., Bisgaard M.L. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau

- disease. *J Med Genet.* 2017; Jan; 54(1): 11–18. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104058>. PMID: 27539272
24. *Lonser R.R., Butman J.A., Huntoon K., et al.* Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2014; May; 120(5): 1055–1062. <https://doi.org/10.3171/2014.1.JNS151431>. PMID: 24579662
  25. *Ball M.W., An J.Y., Gomella P.T., et al.* Growth rates of genetically defined renal tumors: implications for active surveillance and intervention. *J Clin Oncol.* 2020; Apr 10; 38(11): 1146–1153. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02263>. PMID: 32083993
  26. *Walther M.M., Choyke P.L., Glenn G., et al.* Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol.* 1999; May; 161(5): 1475–1479. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)68930-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)68930-6). PMID: 10210376
  27. *Binderup L.M., Smerdel M., Borgwadt L., et al.* von Hippel-Lindau disease: updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet.* 2022; Aug; 65(8): 104538. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104538>. PMID: 35709961
  28. *Gossage L., Eisen T., Maher E.R.* VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat Rev Cancer.* 2015; Jan; 15(1): 55–64. <https://doi.org/10.1038/nrc3844>. PMID: 25533676
  29. *Kaelin W.G. Jr.* Von Hippel-Lindau disease: insights into oxygen sensing, protein degradation, and cancer. *J Clin Invest.* 2022; Sep 15; 132(18): e162480. <https://doi.org/10.1172/JCI162480>. PMID: 36106637
  30. *Choueiri T.K., Kaelin W.G. Jr.* Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. *Nat Med.* 2020; Oct; 26(10): 1519–1530. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1095-z>. PMID: 33020645
  31. *Fallah J., Brave M.H., Weinstock C., et al.* FDA approval summary: belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated tumors. *Clin Cancer Res.* 2022; Nov 14; 28(22): 4843–4848. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1054>. PMID: 35727604
  32. *Schmidt L., Duh F.M., Chen F., et al.* Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet.* 1997; May; 16(1): 68–73. <https://doi.org/10.1038/ng0597-68>. PMID: 9140397
  33. *Schmidt L., Junker K., Nakaigawa N., et al.* Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene.* 1999 Apr 8; 18(14): 2343–2350. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202547>. PMID: 10327054
  34. *Adlard J.* Multiple primary cancers (renal papillary, lymphoma and teratoma) and hepatic cysts in association with a pathogenic germline mutation in the MET gene. *Fam Cancer.* 2021; Jan; 20(1): 81–83. <https://doi.org/10.1007/s10689-020-00196-z>. PMID: 32686009
  35. *Sebai M., Tulasne D., Caputo S.M., et al.* Novel germline MET pathogenic variants in French patients with papillary renal cell carcinomas type I. *Hum Mutat.* 2022; Mar; 43(3): 316–327. <https://doi.org/10.1002/humu.24313>. PMID: 34882875
  36. *Lubensky I.A., Schmidt L., Zhuang Z., et al.* Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *Am J Pathol.* 1999; Aug; 155(2): 517–526. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65147-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65147-4). PMID: 10433944
  37. *Denize T., Just P.A., Sibony M., et al.* MET alterations in biphasic squamoid alveolar papillary renal cell carcinomas and clinicopathological features. *Mod Pathol.* 2021; Mar; 34(3): 647–659. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0645-6>. PMID: 32770124
  38. *Choueiri T.K., Heng D.Y.C., Lee J.L., et al.* Efficacy of savolitinib vs sunitinib in patients with MET-driven papillary renal cell carcinoma: The SAVOIR phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; Aug 1; 6(8): 1247–1255. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2218>. PMID: 32469384
  39. *Launonen V., Vierimaa O., Kiuru M., et al.* Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; Mar 13; 98(6): 3387–3392. <https://doi.org/10.1073/pnas.051633798>. PMID: 11248088
  40. *Ooi A.* Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research. *Semin Cancer Biol.* 2020; Apr; 61: 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.016>. PMID: 31689495
  41. *Crooks D.R., Maio N., Lang M., et al.* Mitochondrial DNA alterations underlie an irreversible shift to aerobic glycolysis in fumarate hydratase-deficient renal cancer. *Sci Signal.* 2021; Jan 5; 14(664): eabc4436. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abc4436>. PMID: 33402335
  42. *Shuch B., Li S., Risch H., et al.* Estimation of the carrier frequency of fumarate hydratase alterations and implications for kidney cancer risk in hereditary leiomyomatosis and renal cancer. *Cancer.* 2020; Aug 15; 126(16): 3657–3666. <https://doi.org/10.1002/cncr.32914>. PMID: 32413184
  43. *Ball M.W., Ricketts C.J.* Complexities in estimating the true risk of hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma and the development of kidney cancer. *Cancer.* 2020; Aug 15; 126(16): 3617–3619. <https://doi.org/10.1002/cncr.32915>. PMID: 32413160
  44. *Sun G., Zhang X., Liang J., et al.* Integrated molecular characterization of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2021; Mar 15; 27(6): 1734–1743. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3788>. PMID: 33414138
  45. *Muller M., Ferlicot S., Guillaud-Bataille M., et al.* Reassessing the clinical spectrum associated with hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome in French FH mutation carriers. *Clin Genet.* 2017; Dec; 92(6): 606–615. <https://doi.org/10.1111/cge.13014>. PMID: 28300276
  46. *Forde C., Lim D.H.K., Alwan Y., et al.* Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: clinical, molecular, and screening features in a cohort of 185 affected individuals. *Eur Urol Oncol.* 2020; Dec; 3(6): 764–772. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.11.002>. PMID: 31831373
  47. *Hol J.A., Jongmans M.C.J., Littooi A.S., et al.* Renal cell carcinoma in young FH mutation carriers: case series and review of the literature. *Fam Cancer.* 2020; Jan; 19(1): 55–63. <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00155-3>. PMID: 31792767
  48. *Nikpanah M., Paschall A.K., Ahlman M.A., et al.* 18Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography for differentiation of renal tumors in hereditary kidney cancer syndromes. *Abdom Radiol (NY).* 2021; Jul; 46(7): 3301–3308. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-02999-9>. PMID: 33688985
  49. *Ravaud A., Oudard S., De Fromont M., et al.* First-line treatment with sunitinib for type 1 and type 2 locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma: a phase II study (SUPAP) by the French Genitourinary Group (GETUG). *Ann Oncol.* 2015; Jun; 26(6): 1123–1128. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv149>. PMID: 25802238
  50. *Carril-Ajuria L., Colomba E., Cerbone L., et al.* Response to systemic therapy in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2021; Jul; 151: 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.009>. PMID: 33975058
  51. *Choi Y., Keam B., Kim M., et al.* Bevacizumab plus erlotinib combination therapy for advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis in Korean patients. *Cancer Res Treat.* 2019; Oct; 51(4): 1549–1556. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.086>. PMID: 30913859
  52. *Sulkowski P.L., Sundaram R.K., Oeck S., et al.* Krebs-cycle-deficient hereditary cancer syndromes are defined by defects in homologous-recombination DNA repair. *Nat Genet.* 2018; Aug; 50(8): 1086–1092. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0170-4>. PMID: 30013182

53. Lindner A.K., Tulchiner G., Seeber A., et al. Targeting strategies in the treatment of fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma. *Front Oncol.* 2022; Jul 15; 12: 906014. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.906014>. PMID: 35912170
54. Adrianzen Herrera D.A., Fleisig S.B., Gartrell B.A. Impressive and durable response to nivolumab in a patient with metastatic type 2 papillary renal cell carcinoma: On-label but without evidence. *Invest New Drugs.* 2017 Oct; 35(5): 665–668. <https://doi.org/10.1007/s10637-017-0469-5>. PMID: 28466375
55. Yonese I., Ito M., Takemura K., et al. A Case of metastatic hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome-associated renal cell carcinoma treated with a sequence of axitinib and nivolumab following cytoreductive nephrectomy. *J Kidney Cancer VHL.* 2020; Jul 20; 7(2): 6–10. <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2020.148>. PMID: 32953419
56. Iribe Y., Furuya M., Shibata Y., et al. Complete response of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)-associated renal cell carcinoma to nivolumab and ipilimumab combination immunotherapy by: a case report. *Fam Cancer.* 2021; Jan; 20(1): 75–80. <https://doi.org/10.1007/s10689-020-00195-0>. PMID: 32666341
57. Wang T., Huang Y., Huang X., et al. Complete response of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)-associated renal cell carcinoma to pembrolizumab immunotherapy: a case report. *Front Oncol.* 2021; Oct 15; 11: 735077. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.735077>. PMID: 34722283
58. Gleeson J.P., Nikolovski I., Dinatale R., et al. Comprehensive molecular characterization and response to therapy in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2021; May 15; 27(10): 2910–2919. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4367>. PMID: 33658299
59. Alaghebandan R., Stehlik J., Trpkov K., et al. Programmed death-1 (PD-1) receptor/PD-1 ligand (PD-L1) expression in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 2017; Aug; 29: 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.04.007>. PMID: 28807336
60. Vanharanta S., Buchta M., McWhinney S.R., et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet.* 2004; Jan; 74(1): 153–159. <https://doi.org/10.1086/381054>. PMID: 14685938
61. Fuchs T.L., Maclean F., Turchini J., et al. Expanding the clinicopathological spectrum of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with a focus on variant morphologies: a study of 62 new tumors in 59 patients. *Mod Pathol.* 2022; Jun; 35(6): 836–849. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00998-1>. PMID: 34949766
62. Andrews K.A., Ascher D.B., Pires D.E.V., et al. Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC and SDHD. *J Med Genet.* 2018; Jun; 55(6): 384–394. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105127>. PMID: 29386252
63. Yoo A., Tang C., Zucker M., et al. Genomic and metabolic hallmarks of SDH- and FH-deficient renal cell carcinomas. *Eur Urol Focus.* 2022; Sep; 8(5): 1278–1288. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.12.002>. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35288096
64. Gill A.J., Pachter N.S., Chou A., et al. Renal tumors associated with germline SDHB mutation show distinctive morphology. *Am J Surg Pathol.* 2011; Oct; 35(10): 1578–1585. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318227e7f4>. PMID: 21934479
65. Ricketts C.J., Shuch B., Vocke C.D., et al. Succinate dehydrogenase kidney cancer: an aggressive example of the Warburg effect in cancer. *J Urol.* 2012; Dec; 188(6): 2063–2071. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.030>. PMID: 23083876
66. Amar L., Pacak K., Steichen O., et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; Jul; 17(7): 435–444. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00492-3>. PMID: 34021277
67. Schmidt L.S., Warren M.B., Nickerson M.L., et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet.* 2001; Oct; 69(4): 876–882. <https://doi.org/10.1086/323744>. PMID: 11533913
68. Matsumoto K., Lim D., Pharoah P.D., et al. A systematic review assessing the existence of pneumothorax-only variants of FLCN. Implications for lifelong surveillance of renal tumours. *Eur J Hum Genet.* 2021; Nov; 29(11): 1595–1600. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00921-x>. PMID: 34267338
69. Rossing M., Albrechtsen A., Skytte A.B., et al. Genetic screening of the FLCN gene identify six novel variants and a Danish founder mutation. *J Hum Genet.* 2017; Feb; 62(2): 151–157. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.118>. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27734835
70. Lagerstedt-Robinson K., Baranowska Körberg I., Tsiaprazis S., et al. A retrospective two centre study of Birt-Hogg-Dubé syndrome reveals a pathogenic founder mutation in FLCN in the Swedish population. *PLoS One.* 2022; Feb 17; 17(2): e0264056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264056>. PMID: 35176117
71. Muller M.E., Daccord C., Taffé P., Lazor R. Prevalence of Birt-Hogg-Dubé syndrome determined through epidemiological data on spontaneous pneumothorax and bayes theorem. *Front Med (Lausanne).* 2021; Apr 27; 8: 631168. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.631168>. eCollection 2021. PMID: 33987191
72. Woodford M.R., Baker-Williams A.J., Sager R.A., et al. The tumor suppressor folliculin inhibits lactate dehydrogenase A and regulates the Warburg effect. *Nat Struct Mol Biol.* 2021; Aug; 28(8): 662–670. <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00633-2>. PMID: 34381247
73. Glykofridis I.E., Henneman A.A., Balk J.A., et al. Phosphoproteomic analysis of FLCN inactivation highlights differential kinase pathways and regulatory TFEB phosphoserines. *Mol Cell Proteomics.* 2022; Sep; 21(9): 100263. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2022.100263>. PMID: 35863698
74. Houweling A.C., Gijzen L.M., Jonker M.A., et al. Renal cancer and pneumothorax risk in Birt-Hogg-Dubé syndrome; an analysis of 115 FLCN mutation carriers from 35 BHD families. *Br J Cancer.* 2011; Dec 6; 105(12): 1912–1919. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.463>. PMID: 22146830
75. Hasumi H., Furuya M., Tatsuno K., et al. BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of variants in chromatin remodeling genes. *Hum Mol Genet.* 2018; Aug 1; 27(15): 2712–2724. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy181>. PMID: 29767721
76. Furuya M., Hasumi H., Yao M., Nagashima Y. Birt-Hogg-Dubé syndrome-associated renal cell carcinoma: Histopathological features and diagnostic conundrum. *Cancer Sci.* 2020; Jan; 111(1): 15–22. <https://doi.org/10.1111/cas.14255>. PMID: 31777168
77. Gijzen L.M., Vernooij M., Martens H., et al. Topical rapamycin as a treatment for fibrofolliculomas in Birt-Hogg-Dubé syndrome: a double-blind placebo-controlled randomized split-face trial. *PLoS One.* 2014; Jun 9; 9(6): e99071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099071>. PMID: 24910976
78. Ciccamese C., Iacovelli R., Brunelli M., et al. Addressing the best treatment for non-clear cell renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomised clinical trials comparing VEGFR-TKis versus mTORi-targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2017; Sep; 83: 237–246. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.030>. PMID: 28756136
79. Kim D., Wysong A., Teng J.M., Rahman Z. Laser-assisted delivery of topical rapamycin: mTOR inhibition for Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Dermatol Surg.* 2019; Dec; 45(12): 1713–1715. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001778>. PMID: 30640787

80. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M., et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021; Oct; 123: 50–66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2021.07.011>. PMID: 34399110
81. Ebrahimi-Fakhari D., Mann L.L., Poryo M., et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; Jul 17; 13(1): 117. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0870-y>. PMID: 30016967
82. Zöllner J.P., Franz D.N., Hertzberg C., et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). *Orphanet J Rare Dis.* 2020; Jan 21; 15(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1258-3>. PMID: 31964424
83. Patel U., Simpson E., Kingswood J.C., Saggat-Malik A.K. Tuberous sclerosis complex: analysis of growth rates aids differentiation of renal cell carcinoma from atypical or minimal-fat-containing angiomyolipoma. *Clin Radiol.* 2005; Jun; 60(6): 665–673; discussion 663–664. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2005.01.009>. PMID: 16038693
84. Seyam R.M., Alkhudair W.K., Kattan S.A., et al. The risks of renal angiomyolipoma: reviewing the evidence. *J Kidney Cancer VHL.* 2017 Oct; 16; 4(4): 13–25. <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.97>. PMID: 29090118
85. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E., et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One.* 2017; Aug 9; 12(8): e0180939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939>. PMID: 28792952
86. Yang P., Cornejo K.M., Sadow P.M., et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol.* 2014; Jul; 38(7): 895–909. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000237>. PMID: 24832166
87. Kingswood J.C., Belousova E., Benedik M.P., et al. Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; Mar 1; 34(3): 502–508. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy063>. PMID: 29697822
88. Nelen M.R., Kremer H., Konings L.B., et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet.* 1999; Apr; 7(3): 267–273. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200289>. PMID: 10234502
89. Tan M.H., Mester J.L., Ngeow J., et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012; Jan 15; 18(2): 400–407. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2283>. PMID: 22252256
90. Plamper M., Gohlke B., Woelfle J. PTEN hamartoma tumor syndrome in childhood and adolescence—a comprehensive review and presentation of the German pediatric guideline. *Mol Cell Pediatr.* 2022; Feb 21; 9(1): 3. <https://doi.org/10.1186/s40348-022-00135-1>. PMID: 35187600
91. Mester J.L., Zhou M., Prescott N., Eng C. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Urology.* 2012; May; 79(5): 1187.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.12.025>. PMID: 22381246
92. Shuch B., Ricketts C.J., Vocke C.D., et al. Germline PTEN mutation Cowden syndrome: an underappreciated form of hereditary kidney cancer. *J Urol.* 2013; Dec; 190(6): 1990–1998. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.06.012>. PMID: 23764071
93. Komiya T., Blumenthal G.M., DeChowdhury R., et al. A pilot study of sirolimus in subjects with Cowden syndrome or other syndromes characterized by germline mutations in PTEN. *Oncologist.* 2019; Dec; 24(12): 1510–e1265. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0514>. PMID: 31350329
94. Testa J.R., Cheung M., Pei J., et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet.* 2011; Aug 28; 43(10): 1022–1025. <https://doi.org/10.1038/ng.912>. PMID: 21874000
95. Farley M.N., Schmidt L.S., Mester J.L., et al. A novel germline mutation in BAP1 predisposes to familial clear-cell renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res.* 2013; Sep; 11(9): 1061–1071. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0111>. PMID: 23709298
96. Popova T., Hebert L., Jacquemin V., et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet.* 2013; Jun 6; 92(6): 974–980. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.04.012>. PMID: 23684012
97. Carbone M., Flores E.G., Emi M., et al. Combined genetic and genealogic studies uncover a large BAP1 cancer syndrome kindred tracing back nine generations to a common ancestor from the 1700s. *PLoS Genet.* 2015; Dec 18; 11(12): e1005633. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005633>. PMID: 26683624
98. Carbone M., Harbour J.W., Brugarolas J., et al. Biological mechanisms and clinical significance of BAP1 mutations in human cancer. *Cancer Discov.* 2020; Aug; 10(8): 1103–1120. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1220>. PMID: 32690542
99. Walpole S., Pritchard A.L., Cebulla C.M., et al. Comprehensive study of the clinical phenotype of germline BAP1 variant-carrying families worldwide. *J Natl Cancer Inst.* 2018; Dec 1; 110(12): 1328–1341. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy171>. PMID: 30517737
100. Gomella P.T., Linehan W.M., Ball M.W. Precision surgery and kidney cancer: knowledge of genetic alterations influences surgical management. *Genes (Basel).* 2021; Feb 11; 12(2): 261. <https://doi.org/10.3390/genes12020261>. PMID: 33670168
101. Bell H.N., Kumar-Sinha C., Mannan R., et al. Pathogenic ATM and BAP1 germline mutations in a case of early-onset, familial sarcomatoid renal cancer. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2022; Apr 28; 8(3): a006203. <https://doi.org/10.1101/mcs.a006203>. PMID: 35483881
102. Ricketts C.J., De Cubas A.A., Fan H., et al. The cancer genome atlas comprehensive molecular characterization of renal cell carcinoma. *Cell Rep.* 2018; Apr 3; 23(1): 313–326.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.075>. PMID: 29617669
103. Bertolotto C., Lesueur F., Giuliano S., et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature.* 2011; Oct 19; 480(7375): 94–98. <https://doi.org/10.1038/nature10539>. PMID: 22012259
104. Guhan S.M., Artomov M., McCormick S., et al. Cancer risks associated with the germline MITF(E318K) variant. *Sci Rep.* 2020; Oct 13; 10(1): 17051. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74237-z>. PMID: 33051548
105. Yngvadottir B., Andreou A., Bassaganyas L., et al. Frequency of pathogenic germline variants in cancer susceptibility genes in 1336 renal cell carcinoma cases. *Hum Mol Genet.* 2022; Aug 25; 31(17): 3001–3011. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac089>. PMID: 35441217
106. Wu J., Wang H., Ricketts C.J., et al. Germline mutations of renal cancer predisposition genes and clinical relevance in Chinese patients with sporadic, early-onset disease. *Cancer.* 2019; Apr 1; 125(7): 1060–1069. <https://doi.org/10.1002/cncr.31908>. PMID: 30548481
107. Abou Alaiwi S., Nassar A.H., Adib E., et al. Trans-ethnic variation in germline variants of patients with renal cell carcinoma. *Cell Rep.* 2021; Mar 30; 34(13): 108926. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108926>. PMID: 33789101
108. Truong H., Sheikh R., Kotecha R., et al. Germline variants identified in patients with early-onset renal cell carcinoma referred for germline genetic testing. *Eur Urol Oncol.* 2021; Dec; 4(6): 993–1000. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.09.005>. PMID: 34654685
109. Smith P.S., West H., Whitworth J., et al. Pathogenic germline variants in patients with features of hereditary renal cell carcinoma: Evidence for further locus heterogeneity. *Genes Chromosomes*

- Cancer. 2021; Jan; 60(1): 5–16. <https://doi.org/10.1002/gcc.22895>. PMID: 32830346
110. Sokol E.S., Pavlick D., Khiabanian H., et al. Pan-cancer analysis of BRCA1 and BRCA2 genomic alterations and their association with genomic instability as measured by genome-wide loss of heterozygosity. *JCO Precis Oncol.* 2020; 4: 442–465. <https://doi.org/10.1200/po.19.00345>. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32903788
  111. Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2-driven cancers. *Hered Cancer Clin Pract.* 2021; Aug 28; 19(1): 36. <https://doi.org/10.1186/s13053-021-00193-y>. PMID: 34454564
  112. Zeng C., Bastarache L.A., Tao R., et al. Association of pathogenic variants in hereditary cancer genes with multiple diseases. *JAMA Oncol.* 2022; Jun 1; 8(6): 835–844. <https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2022.0373>. PMID: 35446370
  113. Volkov N.M., Yanus G.A., Ivantsov A.O., et al. Efficacy of immune checkpoint blockade in MUTYH-associated hereditary colorectal cancer. *Invest New Drugs.* 2020; Jun; 38(3): 894–898. <https://doi.org/10.1007/s10657-019-00842-z>. Epub 2019 Aug 3. PMID: 31377904
  114. Benusiglio P.R., Couv S., Gilbert-Dussardier B., et al. A germline mutation in PBRM1 predisposes to renal cell carcinoma. *J Med Genet.* 2015; Jun; 52(6): 426–430. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102912>. PMID: 25911086
  115. Jafri M., Wake N.C., Ascher D.B., et al. Germline mutations in the CDKN2B tumor suppressor gene predispose to renal cell carcinoma. *Cancer Discov.* 2015; Jul; 5(7): 723–729. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1096>. PMID: 25873077
  116. Andreou A., Yngvadottir B., Bassaganyas L., et al. Elongin C (ELOC/TCEB1)-associated von Hippel-Lindau disease. *Hum Mol Genet.* 2022; Aug 23; 31(16): 2728–2737. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac066>. PMID: 35323939
  117. Purdue M.P., Song L., Scélo G., et al. Pathway analysis of renal cell carcinoma genome-wide association Studies Identifies Novel Associations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020; Oct; 29(10): 2065–2069. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0472>. PMID: 32732251
  118. Jia G., Lu Y., Wen W., et al. Evaluating the utility of polygenic risk scores in identifying high-risk individuals for eight common cancers. *JNCI Cancer Spectr.* 2020; Mar 12; 4(3): pkaa021. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa021>. PMID: 32596635
  119. Tsuzuki T., Iwata H., Murase Y., et al. Renal tumors in end-stage renal disease: A comprehensive review. *Int J Urol.* 2018; Sep; 25(9): 780–786. <https://doi.org/10.1111/iju.13759>. PMID: 30066367
  120. Woldu S.L., Weinberg A.C., RoyChoudhury A., et al. Renal insufficiency is associated with an increased risk of papillary renal cell carcinoma histology. *Int Urol Nephrol.* 2014; Nov; 46(11): 2127–2132. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0780-4>. PMID: 25000896
  121. Saly D.L., Eswarappa M.S., Street S.E., Deshpande P. Renal cell cancer and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021; Sep; 28(5): 460–468.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.10.008>. PMID: 35190112
  122. Hajj P., Ferlicot S., Massoud W., et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease and chronic renal failure. *Urology.* 2009; Sep; 74(3): 631–634. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2009.02.078>. PMID: 19616833
  123. Jilg C.A., Drendel V., Bacher J., et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence of renal neoplasias in surgical kidney specimens. *Nephron Clin Pract.* 2013; 123(1-2): 13–21. <https://doi.org/10.1159/000351049>. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23752029
  124. van de Pol J.A.A., van den Brandt P.A., Schouten L.J. Kidney stones and the risk of renal cell carcinoma and upper tract urothelial carcinoma: the Netherlands cohort study. *Br J Cancer.* 2019; Feb; 120(3): 368–374. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0356-7>. PMID: 30563989
  125. Su Y., Hong A.L. Recent advances in renal medullary carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2022; Jun 26; 23(13): 7097. <https://doi.org/10.3390/ijms23137097>. PMID: 35806102

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Янус Григорий Аркадьевич**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>

**Иевлева Аглая Геннадиевна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>

**Суспицын Евгений Николаевич**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>

**Grigory A. Yanus**, Cand. of Sci. (Medicine), Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics with an extended group of Ecogenetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>

**Aglaya G. Iyevleva**, Cand. of Sci. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; Associate Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>

**Evgeny N. Suspitsin**, Cand. of Sci. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; Associate Professor, Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>

**Тумакова Анастасия Валерьевна**, и. о. зав. лабораторией молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7506-893X>

**Белогубова Евгения Витальевна**, канд. биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2658-3860>

**Алексахина Светлана Николаевна**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>

**Того Александр Викторович**, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-8364>

**Имянитов Евгений Наумович**<sup>✉</sup>, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; зав. кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

**Anastasia V. Tumakova**, Acting Head of the Laboratory of Molecular Diagnostics with an extended group of Ecogenetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7506-893X>

**Evgenia V. Belogubova**, Cand. of Sci. (Biology), Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2658-3860>

**Svetlana N. Aleksakhina**, Cand. of Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>

**Alexandr V. Togo**, Cand. of Sci. (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-8364>

**Evgeny N. Imyanitov**<sup>✉</sup>, Doctor of Sci. (Medicine), Professor, corresponding member of the RAS, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov; Head of the Department of General and Molecular Medical Genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Professor, Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## Обзор / Review

УДК [618.11-006.6-06:616.381-003.217]-092

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.21-30>

## Рак яичников, злокачественный асцит и микросреда. Обзор литературы

О.И. Алешикова<sup>1,✉</sup>, Н.А. Бабаева<sup>1</sup>, Е.В. Герфанова<sup>1</sup>, И.Б. Антонова<sup>2</sup>, В.О. Шендер<sup>3</sup>,  
А.Э. Бабаева<sup>4</sup>, Л.А. Ашрафян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ул. Академика Опарина, д. 4, г. Москва, 117997, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ул. Профсоюзная, д. 86, г. Москва, 117997, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика

Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»

ул. Малая Пироговская, д. 1а, г. Москва, 119435, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

### Аннотация

Рак яичников (РЯ) является гетерогенным заболеванием с точки зрения генетических мутаций и фенотипов опухоли и делится на I и II типы. Опухоли II типа, чаще высокой степени злокачественности, являются наиболее распространенными, сопровождаются асцитом и являются основной причиной смерти от всех злокачественных опухолей у женщин. Асцит при РЯ – источник опухолевого материала, содержащего широкий спектр растворимых компонентов и клеточных популяций. За последние десятилетия изучен клеточный и бесклеточный компоненты асцита, однако его влияние на химиорезистентность, метастазирование в настоящее время продолжает изучаться. В данном обзоре описан патогенез асцита при РЯ, его клеточные и бесклеточные компоненты, многие из которых являются прогностическими факторами, а также маркерами эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Дальнейшее изучение состава асцитической жидкости при РЯ будет способствовать выявлению не только факторов прогноза, но и точек приложения таргетных препаратов и улучшению результатов лечения РЯ.

**Ключевые слова:** эпителиально-мезенхимальный переход; опухолевые стволовые клетки; химиотерапия; провоспалительные цитокины; васкулоэндотелиальный фактор роста; выживаемость

### Рубрики MeSH:

ЯИЧНИКОВ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ОСЛОЖНЕНИЯ

ЯИЧНИКОВ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

АСЦИТ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

АСЦИТ – ЭТИОЛОГИЯ

**Для цитирования:** Алешикова О.И., Бабаева Н.А., Герфанова Е.В., Антонова И.Б., Шендер В.О., Бабаева А.Э., Ашрафян Л.А. Рак яичников, злокачественный асцит и микросреда. Обзор литературы. Сеченовский вестник. 2023; 14(2): 21–30. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.21-30>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Алешикова Ольга Ивановна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Адрес:** ул. Академика Опарина, д. 4, г. Москва, 117997, Россия

**Тел.:** +7 (926) 917-43-09

**E-mail:** [olga.aleshikova@gmail.com](mailto:olga.aleshikova@gmail.com)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

**Поступила:** 03.04.2023  
**Принята:** 11.05.2023  
**Дата публикации:** 07.07.2023

## Ovarian cancer, malignant ascites and microenvironment. Literature review

Olga I. Aleshikova<sup>1,✉</sup>, Nataliya A. Babaeva<sup>1</sup>, Evgeniya V. Gerfanova<sup>1</sup>, Irina B. Antonova<sup>2</sup>,  
Viktoria O. Shender<sup>3</sup>, Aleksandra E. Babaeva<sup>4</sup>, Levon A. Ashrafyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
named after Academician V.I. Kulakov  
4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> Russian Scientific Center of Roentgenoradiology  
86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russia

<sup>3</sup> Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine named after Academician Yu. M. Lopukhin  
of Federal Medical Biological Agency  
1a, Malaya Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

Ovarian cancer (OC) is a heterogenous disease in terms of genetic mutations and tumor phenotypes and can be divided into I and II types. Type II high grade tumors are more common, accompanied by ascites, and are the main cause of cancer-related death in women. OC associated ascites is considered as valuable source of tumor material containing a wide range of dissolved components and cell populations. Over the past decades, the cellular and acellular components of ascites have been studied, but its effect on chemoresistance and the development of metastasis continues to be studied. This review describes the pathogenesis of ascites in OC, its cellular and acellular components, many of which are prognostic factors as well as markers of the effectiveness of anticancer therapy. Further study of the ascitic fluid composition in OC will help to identify not only prognostic factors, but also the points of application of targeted drugs and will improve the results of OC treatment.

**Keywords:** epithelial-mesenchymal transition; cancer stem cells; chemotherapy; pro-inflammatory cytokines; vascular endothelial growth factor; survival

### MeSH terms:

OVARIAN NEOPLASMS – COMPLICATIONS  
OVARIAN NEOPLASMS – PHYSIOPATHOLOGY  
ASCITES – PHYSIOPATHOLOGY  
ASCITES – ETIOLOGY

**For citation:** Aleshikova O.I., Babaeva N.A., Gerfanova E.V., Antonova I.B., Shender V.O., Babaeva A.E., Ashrafyan L.A. Ovarian cancer, malignant ascites and microenvironment. Literature review. Sechenov Medical Journal. 2023; 14(2): 21–30. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.21-30>

### CONTACT INFORMATION:

**Olga I. Aleshikova**, Cand. of Sci. (Medicine), Senior Researcher, Scientific Research Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov  
**Address:** 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia  
**Tel.:** +7 (926) 917-43-09  
**E-mail:** olga.aleshikova@gmail.com

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

Received: 03.04.2023

Accepted: 11.05.2023

Date of publication: 07.07.2023

**Список сокращений:**

CD – cluster of differentiation, кластер дифференцировки

EGF – epidermal growth factor, эпидермальный фактор роста

IL – interleukin, интерлейкин

VEGF – vascular endothelial growth factor, васкуло-

эндотелиальный фактор роста

НХТ – неоадьювантная химиотерапия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ОСК – опухолевые стволовые клетки

РЯ – рак яичников

ХТ – химиотерапия

ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Рак яичников II типа высокой степени злокачественности является наиболее частым типом опухоли, сопровождается асцитом и является основной причиной смерти от злокачественных новообразований женской половой системы.	Type II high grade ovarian cancer is the most common type of tumor, accompanied by ascites and is the main cause of death from malignant tumors of the female reproductive system.
Наличие асцитической жидкости при раке яичников II типа наиболее часто выявляется при III–IV стадиях заболевания, характеризуется повышенным метастатическим потенциалом, субоптимальной циторедукцией, снижением показателей безрецидивной и общей выживаемости.	The presence of ascitic fluid in type II ovarian cancer is most often detected in stages III–IV, characterized by increased metastatic potential, suboptimal cytoreduction, and a decrease in relapse-free and overall survival.
Асцитическая жидкость при раке яичников – это доступный для исследования материал, представляющий собой уникальную форму микросреды опухоли и источник субстанций для исследования.	Ascitic fluid in ovarian cancer is an accessible, unique form of the tumor microenvironment and a source of the substances for studying.
В состав асцитической жидкости при раке яичников входит большое количество различных клеточных и бесклеточных компонентов (белков, цитокинов), которые отдельно и при взаимодействии друг с другом способствуют канцерогенезу, прогрессированию и метастазированию опухоли, развитию химиорезистентности.	The ascitic fluid in ovarian cancer contains many different cellular and acellular components (proteins, cytokines) which, separately and when interacting with each other, promote the carcinogenesis, tumor progression, metastasis, and the development of chemoresistance.
Дальнейшее изучение состава асцитической жидкости при раке яичников будет способствовать выявлению факторов прогноза, точек приложения таргетных препаратов и мониторингу эффективности лекарственной терапии.	Further study of ascitic fluid composition in ovarian cancer will contribute to the identification of prognostic factors, points of application of targeted drugs and monitoring the effectiveness of drug therapy.

Рак яичников (РЯ) является одним из самых грозных онкологических заболеваний, тяжело поддающихся лечению. Его наиболее распространенным подтипом – около 75% наблюдений – является серозный рак высокой степени злокачественности. РЯ – гетерогенное заболевание с точки зрения генетических мутаций и фенотипов – делится на опухоли I и II типа [1]. Опухоли II типа высокой степени злокачественности – наиболее распространенные, сопровождаются асцитом и являются основной причиной смерти от злокачественных опухолей женской половой системы [1].

### ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

Метастазирование при РЯ происходит тремя основными путями: имплантационным (распростра-

нение через брюшную полость), лимфатическим и гематогенным [2]. Наиболее распространенный путь метастазирования при РЯ – имплантационный, в результате образуются перитонеальные метастазы, наблюдаемые примерно у 70% пациентов. Имплантационные метастазы ассоциированы с образованием злокачественного асцита, характеризующегося наличием клеток опухоли в асцитической жидкости и представляющего собой «пассивный» путь распространения опухоли [3–5]. Перитонеальная жидкость, омывающая яичники и являющаяся основой будущего асцита, способствует диссеминации опухолевых клеток по всей брюшной полости и малому тазу, такой путь метастазирования приводит к обширному канцероматозу, который влияет на хирургическую резектабельность [2].

Специфической особенностью РЯ служит локализация метастатических очагов в органах и тканях, максимально контактирующих с асцитом: большой сальник, правая поддиафрагмальная область и наиболее низкорасположенный карман брюшины – дугласово пространство [6]. Имплантационные метастазы и асцитическая жидкость обычно присутствуют у пациентов с III–IV стадиями РЯ и связаны с повышенной смертностью, в том числе из-за их способности воздействовать на окружающие органы, например на желудочно-кишечный тракт [4, 5].

Асцит представляет при РЯ ценный биологический материал, который легко получить путем лапароцентеза, пункции брюшной полости через задний свод влагалища или во время диагностической лапароскопии [7].

РЯ является самой частой причиной злокачественного асцита – до 38% случаев, другими его причинами могут быть злокачественные эпителиальные опухоли поджелудочной железы и желудка – 21 и 18,3% случаев соответственно, реже – рак толстой кишки, эндометрия и опухоли экстраабдоминальной локализации – рак молочной железы, легких, лимфома [3, 8].

Цитологическое исследование для определения опухолевых клеток в асцитической жидкости является золотым стандартом для диагностики перитонеального канцероматоза [9]. Чувствительность этого метода при РЯ составляет до 69%, специфичность – до 94% [10]. Заподозрить злокачественный асцит можно по высокой концентрации белка в асцитической жидкости и низкому сывороточно-асцитическому альбуминовому градиенту (менее 1,1 г/дл) [11].

### **АССОЦИАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО АСЦИТА СО СТАДИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ**

Наличие асцитической жидкости при РЯ наиболее часто наблюдается при II типе и III–IV стадиях заболевания, характеризуется повышенным метастатическим потенциалом, субоптимальной циторедуктивной хирургией (оставление любых видимых опухолевых узлов размером > 1 см), снижением показателей безрецидивной и общей выживаемости.

Появление асцита во время химиотерапии (ХТ) или сразу после ее завершения считается прогностически неблагоприятным фактором [12, 13].

А. Ауһан и соавт. [12], обследовав 372 пациентки с РЯ, установили, что асцитическая жидкость присутствует у 16,7% со стадиями I–II и у 46,3% со стадиями III–IV ( $p < 0,001$ ). Медиана общей выживаемости составила 3,8 года у пациенток без асцита; 2,3 года при наличии асцита объемом менее 5000 мл и 1,5 года – при объеме асцита более 5000 мл. Объем асцитической жидкости также прямо коррелировал с количеством метастазов опухоли [12].

В исследовании Н. Huang и соавт. [14] проанализированы истории болезни 333 пациенток с РЯ

и установлено, что объем асцитической жидкости увеличивается со стадией заболевания: 300 мл (стадия I), 530 мл (стадия II), 2460 мл (стадия III) и 2810 мл (стадия IV). В этой же работе отмечена ассоциация между объемом асцитической жидкости и медианой выживаемости, которая составила 4,8 года при объеме асцита менее 1800 мл и 2,4 года при объеме более 1800 мл [14].

В исследование J. Krugmann и соавт. [13] была включена 191 пациентка, которым по поводу предполагаемого диагноза РЯ исследовалась асцитическая жидкость. Диагноз РЯ подтвержден у большинства – 180 (94,2%) пациенток: у 134 (70,1%) диагностирован серозный рак высокой степени злокачественности, у 17 (8,9%) – серозный рак низкой степени злокачественности, у 10 (5,3%) – муцинозный рак, у 9 (4,7%) – эндометриоидный РЯ, у 6 (3,1%) – светлоклеточная карцинома, у 4 (2,1%) – нейроэндокринные опухоли. Злокачественный асцит чаще обнаруживался у пациенток с серозно-папиллярной карциномой яичников высокой степени злокачественности – 123/134 (91,8%) и только у 3/17 (17,7%) с серозными карциномами низкой степени злокачественности ( $p < 0,00001$ ). Опухолевые клетки в асцитической жидкости были обнаружены у 5 из 10 пациенток с муцинозной карциномой, у 1 из 6 – со светлоклеточной карциномой и ни у одной с эндометриоидной карциномой [13].

### **МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ И СВОЙСТВА АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ**

Предполагаемые механизмы развития злокачественного асцита включают лимфатическую обструкцию и повышенную проницаемость сосудов. Ранее обсуждалось, что скопление перитонеальной жидкости вызывается внутрибрюшными опухолями, закупоривающими лимфатические сосуды [3, 15]. Другие исследователи доказали, что факторы роста, такие как васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и цитокины: интерлейкины (interleukin) IL-6, IL-8, присутствующие в микросреде опухоли, могут увеличивать проницаемость сосудов, что приводит к накоплению жидкости в брюшной полости [16, 17]. Повышенная проницаемость сосудов, в свою очередь, увеличивает потерю белка, особенно сывороточного альбумина, концентрация которого имеет обратную зависимость от объема асцита [3, 12].

Асцит способствует распространению опухоли путем подавления перитонеальных воспалительных реакций, индукции ангиогенеза, стимулирования пролиферации раковых клеток [18, 19] и их миграции, влияет на трансмезотелиальную инвазию опухолевых клеток за счет снижения экспрессии некоторых соединительных белков (коннексин 43, Е-кадгерин, окклюдин и десмоглеин) в перитонеальных мезотелиальных клетках, что приводит к повышенной

проницаемости мезотелия [20]. Повышение инвазивных свойств опухолевых клеток при РЯ, подвергшихся воздействию асцитической жидкости, было выявлено и другими авторами, которые дополнительно доказали, что жидкость может индуцировать образование клеточных сфероидов [6].

Асцитическая жидкость способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), активируя трансформацию опухолевых клеток в сторону фенотипа, подобного опухолевым стволовым клеткам (ОСК) [21], что приводит к более агрессивному течению злокачественного процесса. ЭМП считается одним из основных факторов инвазии, метастазирования и химиорезистентности РЯ [22, 23].

Асцитическая жидкость является уникальной формой микросреды опухоли, состоит из клеточных и бесклеточных компонентов, которые участвуют в создании микроокружения, способствуют росту опухоли и иммуносупрессии. Прогрессирование рака и ответ на химиотерапию зависят в том числе и от микроокружения опухоли, а не только от генетических и эпигенетических особенностей самих опухолевых клеток.

За последние десятилетия изучены клеточные и бесклеточные компоненты асцитической жидкости, их влияние на прогрессирование РЯ. При этом роль этих компонентов в развитии химиорезистентности и метастазирования злокачественной опухоли остается объектом исследований во всем мире [24].

### **КЛЕТОЧНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО АСЦИТА**

Клеточные компоненты злокачественного асцита включают стромальные клетки, опухолюассоциированные фибробласты, мезенхимальные стволовые клетки, иммунные и эндотелиальные клетки, а также популяцию туморогенных ОСК [24].

ОСК – это субпопуляция опухолевых клеток со свойствами самообновления и дифференцировки, способных поддерживать рост и воспроизводить терогенную опухоль [25].

В 2005 г. было доказано существование ОСК при РЯ, когда был выделен онкогенный клон из злокачественного асцита у пациентки с РЯ [26]. Но даже внутри одной и той же опухоли популяция ОСК, как правило, не является однородной и состоит из нескольких генотипически и функционально различных клеточных клонов (подтипов). В асцитической жидкости ОСК существуют в виде отдельных клеток и в виде сфероидов. Сфероиды могут различаться по размеру и структуре [27]. Именно сфероиды ограничивают эффективность классических цитотоксических препаратов, по данным одних авторов – за счет гипоксии клеток внутри сфероидов, по данным других – за счет преобладания внутри сфероидов мезотелиальных клеток. Выявлены различия в стабильности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК),

транскрипции генов, эпигенетических нарушениях между сфероидами и отдельными опухолевыми клетками яичников, что обуславливает их различную чувствительность к лекарственным препаратам и метастатический потенциал [27–29].

Маркерами ОСК являются поверхностные мембранные антигены CD44 (cluster of differentiation, кластер дифференцировки), CD133, CD24, участвующие в межклеточных взаимодействиях и клеточной миграции, CD117 – рецептор фактора роста стволовых клеток, семейство альдегиддегидрогеназ, EpCAM (epithelial cell adhesion molecule, молекула адгезии эпителиальных клеток), некоторые из которых экспрессируются и нормальными стволовыми клетками [30–33]. Высокая экспрессия маркеров ОСК связана с химиорезистентностью и неблагоприятным прогнозом.

Асцит, являясь уникальной провоспалительной средой для опухолевых стволовых и химиорезистентных клеток, способствует их обширной диссеминации по брюшной полости и возникновению рецидивных опухолей, которые не отвечают на стандартную химиотерапию [34].

При рецидивах РЯ или резистентности к ХТ в асцитической жидкости ОСК намного больше, чем при первичном РЯ и химиочувствительных злокачественных опухолях [35, 36].

ОСК, являясь компонентами стромального опухолевого микроокружения, оказывают влияние на растущие опухолевые очаги, способствуют стромальному провоспалительному ответу и выработке цитокинов, хемокинов, факторов роста, иммуносупрессоров, способствующих опухолевой прогрессии [37, 38].

Полученные из асцитической жидкости опухолевые клетки могут служить субстратом для анализа мутаций, участвующих в развитии химиорезистентности [6, 39].

В дополнение к опухолевым клеткам злокачественный асцит содержит циркулирующую свободную ДНК опухолевого происхождения, которую используют для анализа генома опухоли и диагностики рецидива [40].

### **БЕСКЛЕТОЧНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО АСЦИТА**

К бесклеточным компонентам опухолевого асцита также относятся провоспалительные и противовоспалительные цитокины IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-15, фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF), метаболиты и белки – рецепторы тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), иммуномодуляторы, проангиогенные факторы роста: ангиогенин, ангиопоэтин 2, эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), VEGF, молекула межклеточной адгезии – 1 (the cell-cell adhesion molecule 1, C-CAM1) [41].

Бесклеточные факторы, выделенные из асцитической жидкости при РЯ, способствуют метастазированию за счет снижения прочности контактов между мезотелиальными клетками (за счет подавления экспрессии Е-кадгерина), тем самым способствуя трансмезотелиальной миграции опухолевых клеток [42].

Основными компонентами асцита являются провоспалительные цитокины и хемокины. В нашем исследовании [7] и в зарубежных работах [20, 43, 44] в асцитической жидкости обнаружена высокая концентрация основных провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, и противовоспалительного цитокина IL-10, которые коррелировали с неблагоприятным прогнозом у этих пациенток. На фоне проводимой неoadъювантной химиотерапии (НХТ), а также при прогрессировании опухоли концентрация данных цитокинов в асцитической жидкости существенно менялась [7, 20], поэтому цитокины и хемокины могут использоваться как диагностические маркеры опухолевого процесса.

IL-8 способствует пролиферации опухолевых клеток при РЯ, его уровень коррелирует с их онкогенным потенциалом и с образованием асцитической жидкости. При РЯ высокая концентрация IL-8 и IL-6 в асците ассоциирована с плохим прогнозом [45].

IL-6 стимулирует рост опухоли, способствует инвазии и неоангиогенезу, химиорезистентности, участвует в переходе от острого воспаления к хроническому. У пациенток, не отвечавших на стандартную ХТ, уровень IL-6 в асците значительно выше, чем у больных, отвечающих на лекарственную терапию [46].

Значительные уровни цитокинов IL-6 и IL-10 в асцитической жидкости способствуют возникновению раннего рецидива РЯ, причем IL-10 является самым ярким индикатором неблагоприятного исхода. Также IL-10 влияет на микроокружение опухоли, способствуя ее росту, и подавляет Т-клеточный иммунный ответ [47].

В ранее проведенном нами исследовании [7] на фоне НХТ с использованием препаратов платины и таксанов при приеме препаратов, содержащих индол-3 карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, отмечена четкая тенденция к снижению на 20–91% концентрации большинства цитокинов в асцитической жидкости: IL-6, IL-8, G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), MCP-1 (monocyte chemotactic Protein 1, моноцитарный хемотаксический белок 1), TNF- $\alpha$ . При рецидиве РЯ в асцитической жидкости определялась более высокая концентрация цитокинов по сравнению с уровнем, который был достигнут сразу после завершения НХТ (увеличение IL-6 на 86,6%, IL-8 и IL-2 на 73,3% и IL-1 $\beta$  на 72,7%,  $p < 0,05$ ) [7].

Ангиогенез является ключевым фактором прогрессирования рака, так как по мере увеличения

размеров опухоли растет потребность в крови и кислороде [48]. Опухоли могут приобретать ангиогенные свойства за счет взаимодействия с клеточными и бесклеточными компонентами злокачественного асцита. В асцитической жидкости и плазме крови, особенно у пациентов с III–IV стадиями РЯ, сигнальные белки ангиогенеза, такие как VEGF и EGF, часто присутствуют в повышенных концентрациях по сравнению с пациентами с доброкачественными опухолями или здоровыми людьми [49, 50]. Оба сигнальных белка играют ключевую роль в распространении и метастазировании опухоли.

Несколько исследований показали существенную роль VEGF-опосредованного роста опухоли, инвазии и метастазирования при раке. VEGF, экспрессируемый первичной опухолью, является основным фактором неоваскуляризации опухоли и повышенной проницаемости капилляров, что, в свою очередь, способствует накоплению асцита [51]. N. Zhan и соавт. [49] установили, что концентрация VEGF была существенно выше при злокачественном (676,59  $\pm$  303,86 пг/мл) по сравнению с доброкачественным асцитом (218,37  $\pm$  98,15 пг/мл),  $p < 0,001$ . Концентрация VEGF более 613,38 пг/мл в злокачественном асците при РЯ была ассоциирована с более низкой выживаемостью: медиана составила 8,3 мес. против 15,1 мес. для меньших концентраций VEGF [49]. Полученные данные свидетельствуют о том, что секреция VEGF опухолями оказывает влияние на рост, выработку асцита и перитонеальную диссеминацию.

Рецептор EGF (EGFR, epidermal growth factor receptor) является ключевым молекулярным маркером, участвующим в пролиферации, росте и выживании опухолевых клеток. H. Lassus и соавт. [52] и A. Pysrri и соавт. [53] в своих работах доказали, что сверхэкспрессия EGFR при серозном РЯ была ассоциирована с массивным распространением опухоли, большим размером остаточной опухоли, плохим прогнозом, коротким безрецидивным периодом и снижением общей выживаемости.

Таким образом, клеточные и бесклеточные факторы, содержащиеся в асцитической жидкости при РЯ, создают для опухоли благоприятную среду для роста и метастазирования, способствуют уклонению от иммунной защиты, обеспечивают опухолевым клеткам микроокружение, что приводит к фенотипическим изменениям в популяциях опухолевых клеток и химиорезистентности (табл.) [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Асцитическая жидкость при РЯ – это доступный уникальный источник опухолевого материала. В его составе большое количество различных клеточных популяций, белков, цитокинов, иммунных клеток, которые по отдельности и при взаимодействии друг с другом отвечают за канцерогенез, способствуют прогрессированию и метастазированию опухоли

**Таблица. Цитокины и факторы роста в злокачественном асците. Перевод и модификация из В.Р. Rickard и соавт. [24]**  
**Table. Cytokines and growth factors in malignant ascites. Translation and modification from В.Р. Rickard et al. [24]**

Цитокины / факторы роста / Cytokine / Growth Factors	Роль / Role
Раковый антиген 125 / Cancer Antigen 125 (CA-125)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Способствует росту и метастазированию опухоли яичников / Promotes ovarian tumor growth and metastasis</li> <li>• Защищает опухолевые клетки яичников от распознавания NK-клетками / Protects ovarian tumor cells from recognition by NK cells</li> </ul>
Эпидермальный фактор роста / Epidermal Growth Factor (EGF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Регулирует распространение и рост опухоли / Regulates proliferation and growth of tumor</li> <li>• Ассоциирован с агрессивным, инвазивным и метастатическим фенотипом рака яичников / Associated with aggressive, invasive, and metastatic ovarian cancer phenotype</li> <li>• Снижает E-кадгерин, что свидетельствует об эпителиально-мезенхимальном переходе / Downregulates E-cadherin, which is indicative of epithelial to mesenchymal transition</li> </ul>
Интерлейкин-6 / Interleukin-6 (IL-6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Способствует образованию асцита и прогрессированию рака яичников / Promotes ascites formation and ovarian cancer progression</li> <li>• Ассоциирован с более короткой безрецидивной выживаемостью / Associated with shorter progression-free survival</li> <li>• Способствует миграции, инвазии, химиорезистентности и ангиогенезу / Promotes migration, invasion, chemoresistance, and angiogenesis</li> </ul>
Интерлейкин-8 / Interleukin-8 (IL-8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Способствует пролиферации, адгезии, инвазии и ангиогенезу опухоли / Promotes tumor proliferation, adhesion, invasion, and angiogenesis</li> <li>• Повышенная онкогенность и образование асцита в моделях на животных / Increased tumorigenicity and ascites formation in animal models</li> </ul>
Интерлейкин-10 / Interleukin-10 (IL-10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ассоциирован с более короткой безрецидивной выживаемостью / Associated with shorter progression-free survival</li> <li>• Способствует устойчивости к апоптозу, индуцированному лигандом, связанным с фактором некроза опухоли / Confers resistance to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis</li> <li>• Способствует уклонению от иммунологического надзора / Assists in evasion of immunological surveillance</li> </ul>
Активатор плазминогена урокиназы / Urokinase plasminogen activator (uPA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Участвует в организации внеклеточного матрикса, адгезии к нему клеток и способствует подвижности клеток / Involved in ECM organization, cell-ECM adhesion, and cell motility</li> <li>• Ассоциирован с распространением, миграцией, инвазией и прогрессией заболевания / Associated with proliferation, migration, invasion, and advanced-stage disease</li> </ul>
Васкулоэндотелиальный фактор роста / Vascular endothelial growth factor (VEGF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усиливает рост опухоли, инвазию и метастазирование / Enhances tumor growth, invasion, and metastasis</li> <li>• Участвует в формировании асцита и прогрессировании рака / Assists in ascites formation and cancer progression</li> <li>• Подавляет белок плотных контактов клаудин-5 / Downregulates tight junction protein Claudin-5</li> </ul>
Лизофосфатидная кислота / Lysophosphatidic Acid (LPA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Регулирует транскрипцию VEGF, uPA, IL-6 и IL-8 / Regulates transcription of VEGF, uPA, IL-6, and IL-8</li> <li>• Нарушает целостность опухолевых клеток яичников, способствуя распространению и метастазированию / Disrupts integrity of ovarian cancer cells, facilitating dissemination and metastasis</li> </ul>

Примечание: NK – Natural killer cells, естественные киллеры; EMT – epithelial to mesenchymal transition, эпителиально-мезенхимальный переход; ECM – extracellular matrix, внеклеточный матрикс.

Note: NK – Natural killer cells EMT – epithelial to mesenchymal transition; ECM – extracellular matrix.

и развитию химиорезистентности. Изменения количественного, молекулярного и генетического профиля этих компонентов на фоне лечения РЯ могут рассматриваться как маркеры эффективности проводимой терапии.

### ВКЛАД АВТОРОВ

О.И. Алешикова, Н.А. Бабаева, Е.В. Герфанова, И.Б. Антонова, В.О. Шендер и А.Э. Бабаева осуществляли сбор и обработку материала, написание текста, подготовку материала для публикации. Л.А. Ашрафян разработал концепцию и дизайн исследования, осуществлял научное руководство. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

Дальнейшие исследования асцитической жидкости будут способствовать выявлению факторов прогноза, точек приложения таргетных препаратов и мониторингу эффективности лекарственной терапии.

### AUTHOR CONTRIBUTION

Olga I. Aleshikova, Nataliya A. Babaeva, Evgeniya V. Gerfanova, Irina B. Antonova, Viktoria O. Shender and Aleksandra E. Babaeva collected and processed the material, wrote the original draft, edited and revised it at the pre-publication stage. Levon A. Ashrafyan developed the concept and design of the study, provided scientific supervision. All authors approved the final version of the publication.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71(3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338
2. Mikula-Pietrasik J., Uruski P., Tykarski A., Książek K. The peritoneal “soil” for a cancerous “seed”: a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Feb; 75(3): 509–525. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2663-1>. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28956065; PMCID: PMC5765197
3. Almeida-Nunes D.L., Mendes-Frias A., Silvestre R., et al. Immune tumor microenvironment in ovarian cancer ascites. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 14; 23(18): 10692. <https://doi.org/10.3390/ijms231810692>. PMID: 36142615; PMCID: PMC9504085
4. Geng Z., Pan X., Xu J., Jia X. Friend and foe: the regulation network of ascites components in ovarian cancer progression. *J Cell Commun Signal.* 2022 Oct 13. <https://doi.org/10.1007/s12079-022-00698-8>. Epub ahead of print. PMID: 36227507
5. Ritch S.J., Telleria C.M. The transcoelomic ecosystem and epithelial ovarian cancer dissemination. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 28; 13: 886533. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.886533>. PMID: 35574025; PMCID: PMC9096207
6. Ford C.E., Werner B., Hacker N.F., Warton K. The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment. *Br J Cancer.* 2020 Jul; 123(1): 9–16. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0875-x>. Epub 2020 May 8. PMID: 32382112; PMCID: PMC7341795
7. Аleshикова О.И., Антонова И.Б., Бабаева Н.А. Динамика цитокинового профиля в асците при распространенном раке яичников. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019; 7(1): 16–23. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11002>. / Aleshikova O.I., Antonova I.B., Babaeva N.A., et al. Cytokine profile dynamics in ascites with advanced ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2019; 7(1): 16–23 (In Russian). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11002>
8. Hodge C., Badgwell B.D. Palliation of malignant ascites. *J Surg Oncol.* 2019 Jul; 120(1): 67–73. <https://doi.org/10.1002/jsr.25453>. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30903617
9. Rodriguez E.F., Monaco S.E., Khalbuss W., et al. Abdominopelvic washings: a comprehensive review. *Cytojournal.* 2013 Apr 24; 10: 7. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.111080>. PMID: 23858317; PMCID: PMC3709516
10. Živadinović R., Petrić A., Krtinić D., et al. Ascites in ovarian carcinoma – reliability and limitations of cytological analysis. *West Indian Med J.* 2015 Jun; 64(3): 236–240. <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.230>. Epub 2015 Apr 8. PMID: 26426176; PMCID: PMC4763898
11. Sangisetty S.L., Miner T.J. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World J Gastrointest Surg.* 2012 Apr 27; 4(4): 87–95. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v4.i4.87>. PMID: 22590662; PMCID: PMC3351493
12. Ayhan A., Gultekin M., Taskiran C., et al. Ascites and epithelial ovarian cancers: a reappraisal with respect to different aspects. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Jan-Feb; 17(1): 68–75. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00777.x>. PMID: 17291234
13. Krugmann J., Schwarz C.L., Melcher B., et al. Malignant ascites occurs most often in patients with high-grade serous papillary ovarian cancer at initial diagnosis: a retrospective analysis of 191 women treated at Bayreuth Hospital, 2006–2015. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Feb; 299(2): 515–523. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4952-9>. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415435
14. Huang H., Li Y.J., Lan C.Y., et al. Clinical significance of ascites in epithelial ovarian cancer. *Neoplasma.* 2013; 60(5): 546–552. [https://doi.org/10.4149/neo\\_2013\\_071](https://doi.org/10.4149/neo_2013_071). PMID: 23790174
15. Holm-Nielsen P. Pathogenesis of ascites in peritoneal carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1953; 33(1): 10–21. <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1953.tb04805.x>. PMID: 13113944
16. Belotti D., Paganoni P., Manenti L., et al. Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: implications for ascites formation. *Cancer Res.* 2003 Sep 1; 63(17): 5224–5229. PMID: 14500349
17. Fang X., Yu S., Bast R.C., et al. Mechanisms for lysophosphatidic acid-induced cytokine production in ovarian cancer cells. *J Biol Chem.* 2004 Mar 5; 279(10): 9653–9661. <https://doi.org/10.1074/jbc.M306662200>. Epub 2003 Dec 11. PMID: 14670967
18. Simpson-Abelson M.R., Loyall J.L., Lehman H.K., et al. Human ovarian tumor ascites fluids rapidly and reversibly inhibit T cell receptor-induced NF-κB and NFAT signaling in tumor-associated T cells. *Cancer Immun.* 2013 Jul 15; 13: 14. PMID: 23882159; PMCID: PMC3718770
19. Matte I., Lane D., Laplante C., et al. Profiling of cytokines in human epithelial ovarian cancer ascites. *Am J Cancer Res.* 2012; 2(5): 566–580. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22957308; PMCID: PMC3433103
20. Mikula-Pietrasik J., Uruski P., Szubert S., et al. Malignant ascites determine the transmesothelial invasion of ovarian cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017 Nov; 92: 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.09.002>. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28888784
21. Mani S.A., Guo W., Liao M.J., et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell.* 2008 May 16; 133(4): 704–715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.027>. PMID: 18485877; PMCID: PMC2728032
22. Loret N., Denys H., Tummers P., Berx G. The role of epithelial-to-mesenchymal plasticity in ovarian cancer progression and therapy resistance. *Cancers (Basel).* 2019 Jun 17; 11(6): 838. <https://doi.org/10.3390/cancers11060838>. PMID: 31213009; PMCID: PMC6628067
23. Wang Y., Yang B., Zhao J., et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by bone morphogenetic protein 9 hinders cisplatin efficacy in ovarian cancer cells. *Mol Med Rep.* 2019 Mar; 19(3): 1501–1508. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9814>. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30628686; PMCID: PMC6390058
24. Rickard B.P., Conrad C., Sorrin A.J., et al. Malignant ascites in ovarian cancer: cellular, acellular, and biophysical determinants of molecular characteristics and therapy response. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 26; 13(17): 4318. <https://doi.org/10.3390/cancers13174318>. PMID: 34503128; PMCID: PMC8450600
25. Mayani H., Chávez-González A., Vázquez-Santillan K., et al. Cancer stem cells: biology and therapeutic implications. *Arch Med Res.* 2022 Dec; 53(8): 770–784. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.11.012>. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36462951
26. Bapat S.A., Mali A.M., Koppikar C.B., Kurrey N.K. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 2005 Apr 15; 65(8): 3025–3029. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3931>. PMID: 15833827
27. Paullin T., Powell C., Menzie C., et al. Spheroid growth in ovarian cancer alters transcriptome responses for stress pathways and epigenetic responses. *PLoS One.* 2017 Aug 9; 12(8): e0182930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182930>. PMID: 28793334; PMCID: PMC549971
28. Piché A. Malignant peritoneal effusion acting as a tumor environment in ovarian cancer progression: Impact and significance. *World J Clin Oncol.* 2018 Dec 20; 9(8): 167–171. <https://doi.org/10.5306/wjco.v9.i8.167>. PMID: 30622924; PMCID: PMC6314862

29. Dar S., Chhina J., Mert I., et al. Bioenergetic adaptations in chemoresistant ovarian cancer cells. *Sci Rep.* 2017 Aug 18; 7(1): 8760. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09206-0>. PMID: 28821788; PMCID: PMC5562731
30. Roy L., Bobbs A., Sattler R., et al. CD133 promotes adhesion to the ovarian cancer metastatic niche. *Cancer Growth Metastasis.* 2018 Apr 9; 11: 1179064418767882. <https://doi.org/10.1177/1179064418767882>. PMID: 29662326; PMCID: PMC5894897
31. Bellio C., DiGloria C., Foster R., et al. PARP inhibition induces enrichment of DNA repair-proficient CD133 and CD117 positive ovarian cancer stem cells. *Mol Cancer Res.* 2019 Feb; 17(2): 431–445. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0594>. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401718
32. Xia Y., Wei X., Gong H., Ni Y. Aldehyde dehydrogenase serves as a biomarker for worse survival profiles in ovarian cancer patients: an updated meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2018 Dec 6; 18(1): 199. <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0686-x>. PMID: 30522488; PMCID: PMC6284301
33. Tayama S., Motohara T., Narantuya D., et al. The impact of EpCAM expression on response to chemotherapy and clinical outcomes in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017 Jul 4; 8(27): 44312–44325. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17871>. PMID: 28574829; PMCID: PMC5546482
34. Shigdar S., Li Y., Bhattacharya S., et al. Inflammation and cancer stem cells. *Cancer Lett.* 2014 Apr 10; 345(2): 271–278. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.07.031>. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23941828
35. Roy L., Cowden Dahl K.D. Can stemness and chemoresistance be therapeutically targeted via signaling pathways in ovarian cancer? *Cancers (Basel).* 2018 Jul 24; 10(8): 241. <https://doi.org/10.3390/cancers10080241>. PMID: 30042330; PMCID: PMC6116003
36. Ahmed N., Kadife E., Raza A., et al. Ovarian cancer, cancer stem cells and current treatment strategies: a potential role of Magmas in the current treatment methods. *Cells.* 2020 Mar 14; 9(3): 719. <https://doi.org/10.3390/cells9030719>. PMID: 32183385; PMCID: PMC7140629
37. Wintzell M., Hjerpe E., Åvall Lundqvist E., Shoshan M. Protein markers of cancer-associated fibroblasts and tumor-initiating cells reveal subpopulations in freshly isolated ovarian cancer ascites. *BMC Cancer.* 2012 Aug 18; 12: 359. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-359>. PMID: 22901285; PMCID: PMC3517779
38. Worzfeld T., Finkernagel F., Reinartz S., et al. Proteotranscriptomics reveal signaling networks in the ovarian cancer microenvironment. *Mol Cell Proteomics.* 2018 Feb; 17(2): 270–289. <https://doi.org/10.1074/mcp.RA117.000400>. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29141914; PMCID: PMC5795391
39. Patch A.M., Christie E.L., Etemadmoghadam D., et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature.* 2015 May 28; 521(7553): 489–494. <https://doi.org/10.1038/nature14410>. Erratum in: *Nature.* 2015 Nov 19; 527(7578): 398. PMID: 26017449
40. Nanki Y., Chiyoda T., Hirasawa A., et al. Patient-derived ovarian cancer organoids capture the genomic profiles of primary tumours applicable for drug sensitivity and resistance testing. *Sci Rep.* 2020 Jul 28; 10(1): 12581. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69488-9>. PMID: 32724113; PMCID: PMC7387538
41. Smolle E., Taucher V., Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics. *Anticancer Res.* 2014 Apr; 34(4): 1553–1561. PMID: 24692682
42. Kolomeyevskaya N., Eng K.H., Khan A.N., et al. Cytokine profiling of ascites at primary surgery identifies an interaction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in predicting reduced progression-free survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Aug; 138(2): 352–357. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.009>. Epub 2015 May 20. PMID: 26001328; PMCID: PMC4522366
43. Lane D., Matte I., Garde-Granger P., et al. Inflammation-regulating factors in ascites as predictive biomarkers of drug resistance and progression-free survival in serous epithelial ovarian cancers. *BMC Cancer.* 2015 Jul 1; 15: 492. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1511-7>. PMID: 26122176; PMCID: PMC4486134
44. Gawrychowski K., Szewczyk G., Skopińska-Różewska E., et al. The angiogenic activity of ascites in the course of ovarian cancer as a marker of disease progression. *Dis Markers.* 2014; 2014: 683757. <https://doi.org/10.1155/2014/683757>. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24591765; PMCID: PMC3925613
45. Jones V.S., Huang R.Y., Chen L.P., et al. Cytokines in cancer drug resistance: Cues to new therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Apr; 1865(2): 255–265. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.03.005>. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26993403
46. Cohen S., Bruchim L., Graiver D., et al. Platinum-resistance in ovarian cancer cells is mediated by IL-6 secretion via the increased expression of its target cIAP-2. *J Mol Med (Berl).* 2013 Mar; 91(3): 357–368. <https://doi.org/10.1007/s00109-012-0946-4>. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23052480
47. Batchu R.B., Gruzdyn O.V., Kolli B.K., et al. IL-10 signaling in the tumor microenvironment of ovarian cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1290: 51–65. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-55617-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-55617-4_3). PMID: 33559854
48. Lim D., Do Y., Kwon B.S., et al. Angiogenesis and vasculogenic mimicry as therapeutic targets in ovarian cancer. *BMB Rep.* 2020 Jun; 53(6): 291–298. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2020.53.6.060>. PMID: 32438972; PMCID: PMC7330806
49. Zhan N., Dong W.G., Wang J. The clinical significance of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Tumour Biol.* 2016 Mar; 37(3): 3719–3725. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4198-0>. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26462841
50. Masoumi Moghaddam S., Amini A., Morris D.L., Pourgholami M.H. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2012 Jun; 31(1–2): 143–162. <https://doi.org/10.1007/s10555-011-9337-5>. PMID: 22101807; PMCID: PMC3350632
51. Avraham R., Yarden Y. Feedback regulation of EGFR signalling: decision making by early and delayed loops. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011 Feb; 12(2): 104–117. <https://doi.org/10.1038/nrm3048>. PMID: 21252999
52. Lassus H., Sihto H., Leminen A., et al. Gene amplification, mutation, and protein expression of EGFR and mutations of ERBB2 in serous ovarian carcinoma. *J Mol Med (Berl).* 2006 Aug; 84(8): 671–681. <https://doi.org/10.1007/s00109-006-0054-4>. Epub 2006 Apr 11. PMID: 16607561
53. Psyrrri A., Kassar M., Yu Z., et al. Effect of epidermal growth factor receptor expression level on survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2005 Dec 15; 11(24 Pt 1): 8637–8643. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1436>. PMID: 16361548

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Алешикова Ольга Ивановна** , канд. мед. наук, старший научный сотрудник Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-3940>

**Бабеева Наталия Александровна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4654-9512>

**Герфанова Евгения Викторовна**, врач-онколог отделения инновационной онкологии и гинекологии Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-7149>

**Антонова Ирина Борисовна**, д-р мед. наук, заведующая лабораторией комплексной диагностики и лечения заболеваний органов мочеполовой и репродуктивной систем у взрослых и детей научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгено-радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-2110>

**Шендер Виктория Олеговна**, канд. хим. наук, заведующая лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9156-2938>

**Бабеева Александра Эдуардовна**, студентка шестого курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0749-4037>

**Ашрафян Левон Андреевич**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>

**Olga I. Aleshikova** , Cand. of Sci. (Medicine), Senior researcher, Scientific Research Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-3940>

**Nataliya A. Babaeva**, Dr. of Sci. (Medicine), Leading researcher, Scientific Research Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4654-9512>

**Evgeniya V. Gerfanova**, oncologist, Innovative Oncology and Gynecology Department, Scientific Research Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-7149>

**Irina B. Antonova**, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Comprehensive Diagnostic and Treatment of Urogenital and Reproductive systems in adults and children, Research Department of Surgery, Urology, Gynecology and Invasive Technologies in Oncology, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-2110>

**Victoria O. Shender**, Cand. of Sci. (Chemistry), Head of the Laboratory of Molecular Oncology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine named after Academician Yu.M. Lopukhin of the Federal Medical Biological Agency.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9156-2938>

**Aleksandra E. Babaeva**, sixth-year student, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0749-4037>

**Levon A. Ashrafyan**, Academician of the RAS, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Director of the Scientific Research Institute of Oncogynecology and Mammology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



## Отдаленные результаты применения метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией у больных с саркомами мягких тканей

Т.К. Харатишвили<sup>1</sup>, Н.С. Петроченко<sup>1</sup>, Е.И. Грибкова<sup>2,✉</sup>, Ю.В. Буйденко<sup>1</sup>,  
С.М. Каспшик<sup>1</sup>, М.Д. Алиев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
Каширское шоссе, д. 23, г. Москва, 115522, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

<sup>3</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена –  
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России  
2-й Боткинский пр-д, д. 3, г. Москва, 125284, Россия

### Аннотация

При местнораспространенных саркомах мягких тканей (СМТ) конечностей, большой размер которых не позволяет осуществить резекцию опухоли с сохранением конечности, в качестве одного из эффективных вариантов лечения рассматривается изолированная перфузия конечности (ИПК).

**Цель.** Проанализировать отдаленные результаты лечения пациентов с местнораспространенными СМТ конечностей с использованием ИПК с мелфаланом в условиях гипертермии.

**Материалы и методы.** В проспективное когортное клиническое исследование включены 42 пациента с СМТ. Всем пациентам проводилась ИПК с мелфаланом, в одном случае – в комбинации с фактором некроза опухоли  $\alpha$ . В 8 случаях (19%) дополнительно выполнена лимфодиссекция. Оценена выживаемость в течение 5 лет с помощью метода Каплана – Майера.

**Результаты.** Медиана возраста всех пациентов составила 50 лет (от 24 до 80 лет), среди пациентов преобладали женщины – 32 (76%). СМТ верхней конечности диагностирована у 14 пациентов (33%), нижней конечности у 28 (67%). Степень злокачественности G3 верифицирована у 34 (81%) пациентов, у остальных – G2. У большинства пациентов выявлена рецидивная опухоль – в 34 (81%) случаях. Все участники получали предшествующее лечение: оперативное лечение в комбинации с химиотерапией и/или лучевой терапией – 36 (86%), только химиотерапию – 2 (5%), только оперативное лечение – 4 (9%) пациента. В течение 5 лет рецидив опухоли развился у 20 (48%) пациентов, ампутация была произведена 10 (24%) пациентам, отдаленные метастазы диагностированы у 4 (10%) больных. Среднее время развития рецидива после проведения ИПК составило  $9,3 \pm 3,5$  мес. Общая выживаемость через 1, 2, 3, 4 и 5 лет составила 98, 88, 86, 74 и 67% соответственно.

**Заключение.** ИПК в условиях гипертермии с мелфаланом является эффективным методом лечения СМТ конечностей: общая 5-летняя выживаемость составляет 67% при низкой частоте ампутаций и метастазирования.

**Ключевые слова:** химиотерапия; мелфалан; общая выживаемость; метастазирование; ампутация; фактор некроза опухоли

### Рубрики MeSH:

МЯГКИХ ТКАНЕЙ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ДИАГНОСТИКА

МЯГКИХ ТКАНЕЙ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ТЕРАПИЯ

САРКОМА – ДИАГНОСТИКА

САРКОМА – ТЕРАПИЯ

ГИПЕРТЕРМИЯ ИСКУССТВЕННАЯ – МЕТОДЫ

ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА, РЕГИОНАРНАЯ ПЕРФУЗИОННАЯ – МЕТОДЫ

КАТАМНЕСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Для цитирования:** Харатишвили Т.К., Петроченко Н.С., Грибкова Е.И., Буйденко Ю.В., Каспшик С.М., Алиев М.Д. Отдаленные результаты применения метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией

у больных с саркомами мягких тканей. Сеченовский вестник. 2023; 14(2): 31–38. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.31-38>

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:**

**Грибкова Елизавета Игоревна**, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Адрес:** ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

**Тел.:** +7 (960) 536-63-67

**E-mail:** gribkovaei@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

**Поступила:** 10.04.2023

**Принята:** 19.05.2023

**Дата печати:** 07.07.2023

## Long-term outcomes of isolated limb perfusion with hyperthermia in patients with soft tissue sarcomas

Teimuraz K. Kharatishvili<sup>1</sup>, Nikolay S. Petrochenko<sup>1</sup>, Elizaveta I. Gribkova<sup>2,✉</sup>, Yuri V. Buidenok<sup>1</sup>, Stepan M. Kaspshik<sup>1</sup>, Mamed D. Aliyev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology  
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

<sup>3</sup> P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre  
3, 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia

### Abstract

In case of locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities (STS), the large size of which does not allow resection with preservation of the limb, isolated regional perfusion (IRP) of the limb is considered as one of the effective treatment options.

**Aim.** To evaluate the long-term outcomes of IRP with melphalan under conditions of hyperthermia for treatment of locally advanced STS of the extremities.

**Materials and methods.** We conducted a prospective cohort clinical study that included 42 patients with STS of the extremities. All patients underwent IRP with melphalan, in one case – in combination with tumor necrosis factor alpha. Additional lymph node dissection was performed in 8 cases (19%). The 5-year overall survival was estimated by the Kaplan-Meier method.

**Results.** The median age of the patients was 50 years (from 24 to 80 years), women predominated – 32 (76%). STS of the upper limb was diagnosed in 14 patients (33%), of the lower limb in 28 (67%). G3 grade was verified in 34 (81%) patients, in the rest – G2. Most patients had a recurrent tumor – in 34 (81%) cases. All patients received previous treatment: surgery in combination with chemotherapy and / or radiation therapy – 36 (86%), chemotherapy alone – 2 (5%), surgery alone – 4 (9%) patients. Within 5 years, tumor recurrence developed in 20 (48%) patients, amputation was performed in 10 (24%) patients, distant metastases were diagnosed in 4 (10%) patients. The mean time to relapse after IPC was  $9.3 \pm 3.5$  months. Overall survival at 1, 2, 3, 4, and 5 years was 98%, 88%, 86%, 74%, and 67%, respectively.

**Conclusion.** IRP under conditions of hyperthermia with melphalan is an effective method for the treatment of STS of the extremities: the overall 5-year survival rate is 67% with a low rate of amputations and metastasis.

**Keywords:** chemotherapy; melphalan; overall survival; metastasis; amputation; tumor necrosis factor

**MeSH terms:**

SOFT TISSUE NEOPLASMS – DIAGNOSIS

SOFT TISSUE NEOPLASMS – THERAPY  
 SARCOMA – DIAGNOSIS  
 SARCOMA – THERAPY  
 HYPERTHERMIA, INDUCED – METHODS  
 CHEMOTHERAPY, CANCER, REGIONAL PERFUSION – METHODS  
 FOLLOW-UP STUDIES

**For citation:** Kharatishvili T.K., Petrochenko N.S., Gribkova E.I., Buidenok Yu.V., Kaspshik S.M., Aliyev M.D. Long-term outcomes of isolated limb perfusion with hyperthermia in patients with soft tissue sarcomas. *Sechenov Medical Journal*. 2023; 14(2): 31–38. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.31-38>

**CONTACT INFORMATION:**

**Elizaveta I. Gribkova**, postgraduate student, Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Address:** 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

**Tel.:** +7 (960) 536-63-67

**E-mail:** gribkovaei@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

**Received:** 10.04.2023

**Accepted:** 19.05.2023

**Date of publication:** 07.07.2023

**Список сокращений:**

ИПК – изолированная перфузия конечности

СМТ – саркома мягких тканей

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

На саркомы мягких тканей (СМТ) приходится около 1% всех злокачественных опухолей у взрослых пациентов. При этом СМТ представляют собой гетерогенную группу опухолей, в составе которой более 50 гистологических подтипов с различными биологическими и молекулярными характеристиками [1]. Соответственно, при СМТ одна и та же схема лечения может иметь разную эффективность [2].

СМТ может поражать любую область, однако наиболее часто (60% наблюдений) развивается в конечностях. В 6–10% случаев такие саркомы являются местнораспространенными [3, 4]. Поскольку ампутация конечности не позволяет добиться значимого улучшения общей выживаемости по сравнению с консервативными вариантами лечения СМТ, последние являются предпочтительными [5]. При саркомах высокого риска на дооперационном этапе часто применяется мультимодальный подход к лечению, включающий использование неoadъювантной лучевой терапии и/или химиотерапии, что позволяет добиться улучшения локального контроля и общей выживаемости.

При местнораспространенных СМТ, большой размер которых не позволяет осуществить резекцию опухоли с сохранением конечности, в качестве одного из эффективных вариантов лечения рассматривается изолированная перфузия конечности (ИПК)

с мелфаланом и фактором некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) [6].

Для увеличения проникновения цитостатика в опухолевую клетку и увеличения эффективности ИПК используется местная гипертермия. Эффективность метода была показана в 1996 г. в ходе многоцентрового европейского исследования: частота сохранения конечностей у пациентов с СМТ составила 82% при общей частоте ответа на лечение 82% [7].

Со временем метод претерпел определенные технические изменения, в настоящее время ИПК по-прежнему выполняется в ряде специализированных центров в разных странах. Однако с 1990-х годов значимых успехов в разработке альтернативных схем фармакотерапии, которая применяется в рамках протоколов проведения ИПК, достигнуто не было. Кроме того, технические аспекты выполнения перфузии в разных медицинских учреждениях отличаются.

Практически отсутствуют сведения об отдаленных результатах лечения СМТ с использованием ИПК.

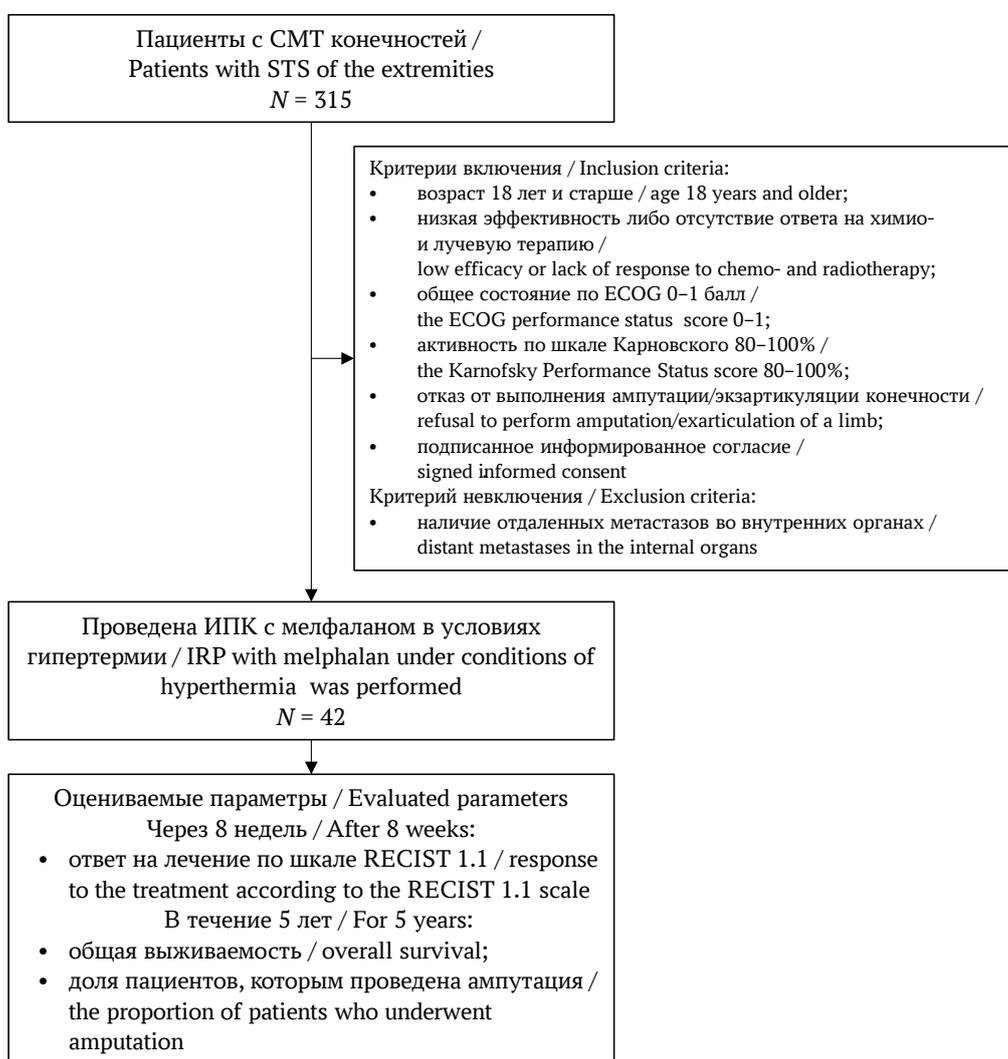
**Цель исследования:** анализ отдаленных результатов лечения пациентов с местнораспространенными СМТ конечностей с использованием ИПК с мелфаланом в условиях гипертермии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное клиническое исследование с вмешательством. Исследование одобрено локальным Комитетом по этике (протокол № 22 от 12 ноября 2009 г.). Представленная работа является продолжением опубликованной нами ранее работы [8]. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование представлена на рисунке 1. Исходно для участия в исследовании оценены 315 пациентов с гистологически подтвержденной СМТ конечностей, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 01.01.2010 по 31.12.2021 г. Критериям включения соответствовали 42 пациента, ни у одного из них не отмечено наличия отдаленных метастазов (рис. 1).

## Методика изолированной перфузии конечности

Всем пациентам проводилась ИПК с мелфаланом, в одном случае (2%) – в комбинации с ФНО- $\alpha$  (препарат был ввезен с разрешения Минздрава России). В 8 случаях (19%) дополнительно выполнена лимфодиссекция. Расчет дозы цитостатика и процедуру ИПК проводили в соответствии с алгоритмом, подробно описанным в нашем предыдущем сообщении [8]. Для перфузии создавали замкнутый контур, в который включалась конечность, оксигенатор, перфузионный насос и датчики. Осуществляли канюлизацию магистральных сосудов конечностей с формированием замкнутого контура. Доза мелфалана составила 10 мг/л для нижней конечности и 13 мг/л для верхней



**РИС. 1.** Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование  
**FIG. 1.** Study enrollment flowchart

Примечание: СМТ – саркома мягких тканей; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная онкологическая группа, оценка по шкале функционального статуса; ИПК – изолированная перфузия конечности; RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, критерии оценки ответа солидных опухолей.

Note: STS – soft tissue sarcoma; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; IRP – isolated regional perfusion; RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

конечности, длительность перфузии для нижней конечности составила 60 минут, для верхней конечности – 30 минут, скорость перфузии – 35–40 мл/л объема конечности в минуту при поддерживаемой температуре конечности 39–40 °С.

### Оцениваемые параметры

Через 8 недель после проведения ИПК выполнялся контроль пораженного участка конечности и зоны регионарного метастазирования с помощью ультразвукового исследования. Для оценки эффективности лечения применялась шкала RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, критерии оценки ответа солидных опухолей)<sup>1</sup>. Все пациенты наблюдались 5 и более лет, оценена общая выживаемость в течение 5 лет.

### Статистическая обработка данных

Использованы методы дескриптивной статистики. Категориальные переменные представлены в виде абсолютного числа пациентов с наличием признака и доли, выраженной в процентах от общей численности группы. Непрерывные переменные оценены на нормальность с помощью критерия Шапиро – Уилка и представлены в виде среднего и стандартного отклонения или медианы, минимального и максимального значений. Выживаемость оценена с помощью метода Каплана – Майера с использованием программы IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Исходные характеристики пациентов

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 50 лет (от 24 до 80 лет), среди пациентов преобладали женщины – 32 (76%). У 14 пациентов (33%) диагностирована СМТ верхней конечности, у 28 (67%) – нижней конечности.

По результатам гистологического исследования были выявлены четыре вида СМТ (табл. 1). Почти у половины пациентов установлен диагноз синовиальной саркомы, миксофибросаркома и липосаркома диагностированы с одинаковой частотой – по 8 (19%) случаев, ангиосаркома – у 6 (14%) пациентов. Степень злокачественности опухоли G3 верифицирована у 34 (81%) пациентов, у остальных – G2.

Изучение характера неопластического процесса позволило установить, что у абсолютного большинства пациентов выявлена рецидивная опухоль – в 34 (81%) случаях (табл. 1). Из них метастазы в регионарных лимфатических узлах диагностированы у 4 и метастазы в мягких тканях – у 4 пациентов.

Все участники исследования получали предшествующее лечение, варианты которого представлены в таблице 1. Оперативное лечение в комбинации с химиотерапией и/или лучевой терапией получило большинство

пациентов – 36 (86%), только химиотерапию – 2 (5%), только оперативное лечение – 4 (9%) пациента.

### Оценка эффективности лечения

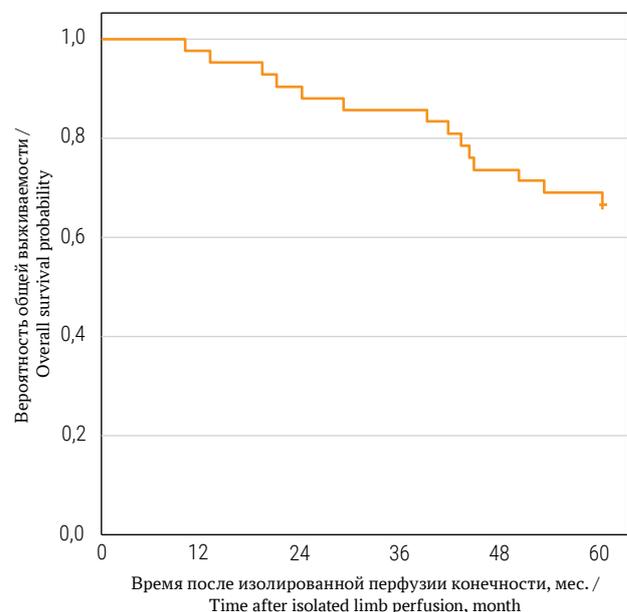
Анализ результатов лечения по данным ультразвукового исследования через 8 нед. после операции по шкале RECIST 1.1 показал, что полная регрессия наблюдалась у 8 пациентов, частичная у 18 и у оставшихся 16 больных отмечена стабилизация процесса, случаев прогрессирования не наблюдалось (табл. 2).

Наблюдение, проводившееся в течение 5 лет, показало, что рецидив опухоли развился у 20 пациентов, ампутация была произведена 10 пациентам, отдаленные метастазы диагностированы у 4 больных. Среднее время развития рецидива после проведения ИПК составило  $9,3 \pm 3,5$  мес.

Анализ кривой Каплана – Майера показал, что односторонняя выживаемость составила 98%, в то время как через два года значение снизилось до 88% (рис. 2). Трехлетняя выживаемость незначительно отличалась от предыдущего значения, составив 86%, в дальнейшем наблюдалось более выраженное снижение этого показателя до 74% через 4 года, уровень 5-летней выживаемости больных СМТ, которым проводилась ИПК, составил 67%.

### ОБСУЖДЕНИЕ

При СМТ прогноз заболевания определяется их гистологическим типом и степенью злокачественности опухоли [1, 3]. Выживаемость в течение 5 лет



**РИС. 2.** Общая выживаемость пациентов с саркомой мягких тканей после проведения изолированной перфузии конечности с мелфаланом

**FIG. 2.** Overall survival of the patients with soft tissue sarcoma after isolated limb perfusion with melphalan

<sup>1</sup> <https://recist.eortc.org/> Дата обращения: 01.11.2022.

**Таблица 1. Исходные характеристики пациентов**  
**Table 1. Baseline characteristics of the patients**

Характеристики / Characteristics	Число пациентов / Number of the patients n=42	Доля от общего числа / Share of the total number
Гистологический вариант саркомы мягких тканей / Histological type of soft tissue sarcoma		
Синовиальная саркома / Synovial sarcoma	20	48%
Миксофибросаркома / Мухофибросаркома	8	19%
Липосаркома / Liposarcoma	8	19%
Ангиосаркома / Angiosarcoma	6	14%
Стадия опухоли / Tumor grade		
G2	8	19%
G3	34	81%
Характеристики опухоли / Tumor characteristics		
Первичная опухоль / Primary tumor	8	19%
с метастазами в регионарные лимфатические узлы / with metastases to regional lymph nodes	2	5%
с метастазами в мягкие ткани / with metastases to soft tissue	1	2%
Рецидив опухоли / Tumor recurrence	34	81%
с метастазами в регионарные лимфатические узлы / with metastases to regional lymph nodes	4	10%
с метастазами в мягкие ткани / with metastases to soft tissue	4	10%
Вариант предшествующего лечения / Previous treatment		
Операция / Surgery	4	10%
Химиотерапия / Chemotherapy	2	5%
Неoadъювантная химиотерапия → операция / Neoadjuvant chemotherapy → surgery	2	5%
Неoadъювантная химиотерапия → операция → лучевая терапия / Neoadjuvant chemotherapy → surgery → radiotherapy	10	24%
Лучевая терапия → операция / Radiotherapy → operation	2	5%
Операция → адъювантная химиотерапия / Surgery → adjuvant chemotherapy	8	19%
Операция → лучевая терапия / Surgery → radiotherapy	14	33%

**Таблица 2. Эффективность изолированной перфузии конечности с мелфаланом у пациентов с саркомой мягких тканей**  
**Table 2. Efficacy of isolated limb perfusion with melphalan in patients with soft tissue sarcoma**

Характеристики / Characteristics	Число пациентов / Number of the patients n=42	Доля от общего числа / Share of the total number
Оценка по шкале RECIST 1.1 через 8 нед. после операции / RECIST 1.1 was evaluated 8 weeks after surgery		
Полный ответ / Complete response	8	19%
Частичный ответ / Partial response	18	43%
Стабилизация / Stable disease	16	38%
Исход через 5 лет / Outcome after 5 years		
Развитие рецидива / Recurrence	20	48%
Ампутация / Amputation	10	24%
Отдаленные метастазы / Distant metastases	4	9%
Летальный исход / Death	14	33%

Примечание: RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, критерии оценки ответа солидных опухолей.  
 Note: RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

при IV стадии не достигает 10%, большинство таких пациентов при отсутствии лечения погибают в течение 6–12 мес. [2]. Несмотря на совершенствование методов лечения СМТ, результаты их применения остаются неудовлетворительными.

Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность ИПК в лечении СМТ конечностей. Так, в целом частота ответа составила 62% (полный ответ – 19%, частичный – 43%), стабилизация процесса наблюдалась в 38% случаев.

Полученные данные согласуются с результатами, представленными другими авторами. Так, по данным систематических обзоров, общая частота ответа на лечение составляет от 72 до 82,5%, при этом у 22–31% пациентов отмечается полный ответ и у 45,8–53,5% – частичный [9–12].

Следует отметить, что в большинстве исследований, посвященных оценке эффективности ИПК на сериях случаев больных с СМТ, основной конечной точкой является сохранение конечности. На сегодня в наиболее масштабных исследованиях было установлено, что частота сохранения конечности после выполнения такого лечения составляет от 72 до 96% [9–11]. С этими данными согласуются результаты нашего исследования: сохранения конечности удалось добиться у 76% пациентов.

По данным систематического обзора А. Bhangu и соавт. [12], после применения ИПК с мелфаланом/ФНО- $\alpha$  у пациентов с СМТ конечностей локальный рецидив был зарегистрирован у 27% пациентов, отдаленные рецидивы – у 40% пациентов. По данным 4 включенных в этот обзор исследований медиана общей выживаемости варьировала от 12 до 49 месяцев. Было установлено, что у пациентов с СМТ после ИПК мелфаланом/ФНО- $\alpha$  5-летняя опухоль-специфичная выживаемость составляет от 47 до 56%, безрецидивная выживаемость – от 36 до 74% [12].

Локальная безрецидивная выживаемость пациентов с СМТ через 5 лет после ИПК с мелфаланом/ФНО- $\alpha$  с последующей резекцией опухоли варьировала от 73% (Роттердамское исследование серии случаев) до 87% (Гронингенское исследование) [9, 13]. В нашем исследовании 3- и 5-летняя общая выживаемость пациентов с СМТ после проведения ИПК составила, соответственно, 86 и 67%, что несколько ниже, чем в упомянутых выше исследованиях. Это может быть обусловлено тем, что мы применяли для ИПК только мелфалан, препараты ФНО- $\alpha$  для внутривенного введения в РФ не зарегистриро-

ваны на момент проведения исследования. В нашем предыдущем исследовании [8] в группе сравнения без ИПК общая 5-летняя выживаемость была сопоставима с результатами в представленном исследовании и составила 66%, однако всем пациентам была выполнена ампутация конечности, что привело к существенному снижению качества жизни.

В ретроспективном сравнительном исследовании сопоставимых когорт (matched cohort study), где оценивалась эффективность ИПК, проводимая до резекции опухоли с традиционной схемой лечения (органосохраняющая операция с лучевой терапией или без таковой) у пациентов с саркомами нижней конечности G2 и G3, были показаны сопоставимые периоперационные и онкологические исходы [14]. Значимых различий в частоте осложнений также обнаружено не было.

Ограничением настоящего исследования является отсутствие группы сравнения и наличие у большинства пациентов – 34 из 42 (81%) – рецидива опухоли.

Учитывая гистологическую гетерогенность СМТ и различные варианты ответа опухоли на лечение, дальнейшим шагом должно стать изучение реакции гистотипа опухоли на различные стратегии лечения. Безусловно, одна из будущих задач совершенствования ИПК будет заключаться в выделении целевой группы пациентов, для которых эта процедура наиболее эффективна.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало хорошие отдаленные результаты метода ИПК в лечении пациентов с СМТ: 3-летняя общая выживаемость составила 86%, 5-летняя – 67%, частота ампутации конечностей – 24%. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования и оценки результатов использования ИПК у больных с местнораспространенными опухолями, для лечения которых исчерпаны возможности применения стандартных методов.

## AUTHORS CONTRIBUTIONS

Teimuraz K. Kharatishvili and Mamed D. Aliyev developed the concept of the article and carried out the scientific management of the project. Nikolay S. Petrochenko developed the design of the study, compiled a database and carried out statistical processing. Elizaveta I. Gribkova reviewed the literature on the research topic and edited the text. Yuri V. Buidenok and Stepan M. Kaspshik conducted the collection of primary data and statistical processing, wrote a draft of the manuscript. All authors approved the final version of the publication.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Т.К. Харатишвили и М.Д. Алиев разработали концепцию статьи и осуществляли научное руководство проектом. Н.С. Петроченко разработал дизайн исследования, составил базу данных и провел их статистическую обработку. Е.И. Грибкова провела обзор публикаций по теме исследования и редактировала текст. Ю.В. Буйденко и С.М. Каспшик провели сбор первичных данных и их статистическую обработку и написали текст черновика рукописи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Teras J., Mägi A., Teras M., et al. Soft tissue cancer management: isolated limb infusion for sarcoma. *Visc Med.* 2019 Dec; 35(6): 373–379. <https://doi.org/10.1159/000495888>. Epub 2019 Feb 13. PMID: 31934586; PMCID: PMC6944920
2. Jiménez Herevia A.E., Tavares de la Paz L.A., Hinojosa Ugarte D., Nieves Condoy J. Isolated limb perfusion on nonmelanoma skin cancer for limb salvage: A series of four cases. *Cureus.* 2020 Aug 24; 12(8): e9998. <https://doi.org/10.7759/cureus.9998>. PMID: 32983697; PMCID: PMC7511079
3. Hohenberger P., Wjsocki W.M. Neoadjuvant treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs: which treatment to choose? *Oncologist.* 2008 Feb; 13(2): 175–186. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2007-0165>. PMID: 18305063
4. Pennacchioli E., Deraco M., Mariani L., et al. Advanced extremity

- soft tissue sarcoma: prognostic effect of isolated limb perfusion in a series of 88 patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb; 14(2): 553–559. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9251-1>. Epub 2006 Nov 23. PMID: 17122991
5. von Mehren M., Kane J.M., Agulnik M., et al. Soft tissue sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Jul; 20(7): 815–833. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0035>. PMID: 35830886
  6. Carr M.J., Sun J., Zager J.S. Isolated limb infusion: Institutional protocol and implementation. *J Surg Oncol.* 2020 Jul; 122(1): 99–105. <https://doi.org/10.1002/jso.25886>. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32162353
  7. Eggermont A.M., Schraffordt Koops H., Klausner J.M., et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg.* 1996 Dec; 224(6): 756–764; discussion 764–765. <https://doi.org/10.1097/0000658-199612000-00011>. PMID: 8968230; PMCID: PMC1235474
  8. Харатишвили Т.К., Петроченко Н.С., Боян Б.Ю. Сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности метода изолированной перфузии конечностей с гипертермией у больных с саркомами мягких тканей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2016; (4): 32–39. EDN: YHHWOP / Kharatishvili T.K., Petrochenko N.S., Bokhyan B.U. Comparative study of clinical efficacy and safety of isolated limb perfusion with hyperthermia in patients with soft tissue sarcomas. *Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin.* 2016; (4): 32–39 (In Russian). EDN: YHHWOP
  9. Hoven-Gondrie M.L., Bastiaannet E., van Ginkel R.J., et al. TNF dose reduction and shortening of duration of isolated limb perfusion for locally advanced soft tissue sarcoma of the extremities is safe and effective in terms of long-term patient outcome. *J Surg Oncol.* 2011 Jun 1; 103(7): 648–655. <https://doi.org/10.1002/jso.21885>. Epub 2011 Feb 17. PMID: 21337343
  10. Neuwirth M.G., Song Y., Sinnamon A.J., et al. Isolated limb perfusion and infusion for extremity soft tissue sarcoma: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017 Dec; 24(13): 3803–3810. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6109-7>. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29022281
  11. Trabulsi N.H., Patakfalvi L., Nassif M.O., et al. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity soft tissue sarcomas: systematic review of clinical efficacy and quality assessment of reported trials. *J Surg Oncol.* 2012 Dec; 106(8): 921–928. <https://doi.org/10.1002/jso.23200>. Epub 2012 Jul 17. PMID: 22806575
  12. Bhangu A., Broom L., Nepogodiev D., et al. Outcomes of isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Apr; 39(4): 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.12.018>. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23351681
  13. Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N., et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 20; 29(30): 4036–4044. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6618>. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21931039
  14. Jakob J., Smith H.G., Wilkinson M.J., et al. Regional chemotherapy by isolated limb perfusion prior to surgery compared with surgery and post-operative radiotherapy for primary, locally advanced extremity sarcoma: a comparison of matched cohorts. *Clin Sarcoma Res.* 2018 Jul 2; 8: 12. <https://doi.org/10.1186/s13569-018-0098-6>. PMID: 29988594; PMCID: PMC6027577

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Харатишвили Теймураз Кобаевич**, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения опухолей костей, мягких тканей и кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8135-4841>

**Петроченко Николай Сергеевич**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей костей, мягких тканей и кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>

**Грибкова Елизавета Игоревна** , аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4965-5799>

**Буйденко Юрий Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0480-8467>

**Каспшик Степан Максимович**, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1384-9551>

**Алиев Мамед Джавадович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, советник генерального директора МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>

**Teimuraz K. Kharatishvili**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Leading researcher, Department of bone, soft tissue and skin tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8135-4841>

**Nikolay S. Petrochenko**, Cand. of Sci. (Medicine), Researcher, Department of bone, soft tissue and skin tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>

**Elizaveta I. Gribkova** , postgraduate student, Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4965-5799>

**Yuri V. Buidenok**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Leading researcher, Department of Interventional Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0480-8467>

**Stepan M. Kaspshik**, Radiologist, Department of Radionuclide Diagnostics No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1384-9551>

**Mamed D. Aliyev**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Academician of the RAS, Advisor to the General Director, P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Оригинальная статья / Original article

УДК 616.22-006.6-089.168.1

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.39-48>

## Модифицированная субтотальная ларингэктомия с формированием трахеоглоточного шунта у пациентов с местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки

Е.Н. Малышева<sup>✉</sup>, Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзонов, Е.А. Красавина

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»  
Набережная реки Ушайки, д. 10, г. Томск, 634050, Россия

### Аннотация

**Цель.** Изучить эффективность модифицированной субтотальной ларингэктомии с формированием трахеоглоточного шунта у пациентов с местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки.

**Материалы и методы.** Проведено когортное исследование по применению комбинированного лечения (операция и лучевая/полихимиотерапия) у 25 пациентов: 24 мужчины, 1 женщина; медиана возраста 56 лет. Операция выполнялась по разработанной нами методике субтотальной ларингэктомии, которая включала сохранение одного черпаловидного хряща, задней трети голосовой складки, возвратного нерва на стороне, не пораженной опухолевым процессом. Изучены послеоперационные осложнения, длина и диаметр трахеоглоточного шунта, функционирование черпаловидного хряща, частота восстановления голоса и его качество, рассчитана общая и безрецидивная выживаемость.

**Результаты.** В послеоперационном периоде у 8 (32%) пациентов сформировался кожно-глоточный свищ; стеноз трахеи после формирования трахеостомы отмечался в 8 (32%) случаях. Длина трахеоглоточного шунта варьировала от 16,4 до 25,6 мм, во всех случаях его ход имел извитой характер, диаметр в области сохраненной части голосовой складки составлял от 1,1 до 1,5 мм. Функционирование черпаловидного хряща и его работа по принципу клапана отмечена у 24 (96%) пациентов. Голосовая функция восстановлена у 24 (96%) пациентов. Частота основного тона составила  $155,3 \pm 20,9$  Гц, время максимальной фонации гласной «А»  $3,5 \pm 1,0$  сек, длительность пауз во фразе  $0,24 \pm 0,03$  сек, темп речи  $99,8 \pm 8,4$  слов/мин, количество слов во фразе  $6,5 \pm 0,3$ . Среднее значение акустического индекса качества голоса (The Acoustic Voice Quality Index) составило 6,74, что свидетельствовало о дисфонии (для русского языка пороговое значение для дисфонии равно 4,86), однако не мешало пациентам общаться в быту и по телефону. Общая и безрецидивная выживаемость составили в течение 1, 2 и 3 лет 100, 89, 78% и 86, 78, 72% соответственно.

**Заключение.** Предложенный нами метод операции способствует восстановлению голосовой функции у большинства пациентов при сопоставимых с тотальной ларингэктомией онкологических исходах.

**Ключевые слова:** общая выживаемость; безрецидивная выживаемость; акустический индекс качества голоса; AVQI; кожно-глоточный свищ; стеноз трахеи после формирования трахеостомы; черпаловидный хрящ

### Рубрики MeSH:

МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ХИРУРГИЯ

ГИПОФАРИНГС – ПАТОЛОГИЯ

ГИПОФАРИНГС – ХИРУРГИЯ

ЛАРИНГЭКТОМИЯ – МЕТОДЫ

АНАСТОМОЗ ХИРУРГИЧЕСКИЙ – МЕТОДЫ

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНОГО

**Для цитирования:** Малышева Е.Н., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Красавина Е.А. Модифицированная субтотальная ларингэктомия с формированием трахеоглоточного шунта у пациентов с местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки. Сеченовский вестник. 2023; 14(2): 39–48. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.39-48>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Малышева Екатерина Николаевна, аспирант отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Адрес: Набережная реки Ушайки, д. 10, г. Томск, 634050, Россия  
Тел.: +7 (913) 854-87-44  
E-mail: katushamenkova123@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 07.04.2023  
Принята: 23.05.2023  
Дата публикации: 07.07.2023

## Modified subtotal laryngectomy with formation of a tracheopharyngeal shunt for locally advanced cancer of the larynx and hypopharynx

Ekaterina N. Malysheva✉, Denis E. Kulbakin, Evgeny L. Choynzonov, Elena A. Krasavina  
Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences  
10, Embankment of the Ushayki River, Tomsk, 634050, Russia

### Abstract

**Aim.** To study the effectiveness of modified subtotal laryngectomy with the formation of a tracheopharyngeal shunt in patients with locally advanced cancer of the larynx and laryngopharynx.

**Materials and methods.** We conducted a cohort study on the use of combined treatment (surgical and radiation/polychemotherapy) in 25 patients: 24 men, 1 woman; median age – 56 years. The subtotal laryngectomy technique that we developed and used included the preservation of one arytenoid cartilage, the posterior third of the vocal fold, and the recurrent nerve on the side not affected by the tumor. We studied postoperative complications, the length and diameter of the tracheopharyngeal shunt, the functioning of the arytenoid cartilage, the frequency of voice recovery and its quality, and overall and relapse-free survival.

**Results.** In the postoperative period, 8 (32%) patients developed a pharyngocutaneous fistula; tracheal stenosis after tracheostomy was observed in 8 (32%) cases. The length of the tracheopharyngeal shunt varied from 16.4 to 25.6 mm, in all cases its course was tortuous, the diameter of the preserved part of the vocal fold varied from 1.1 to 1.5 mm. 24 (96%) patients demonstrated the functioning of the arytenoid cartilage and its work as a valve. Voice function recovered in 24 (96%) patients. Fundamental frequency was  $155.3 \pm 20.9$  Hz, maximum phonation time of the vowel "A" –  $3.5 \pm 1.0$  s, duration of pauses in phrase –  $0.24 \pm 0.03$  s, speech rate –  $99.8 \pm 8.4$  words/ min, number of words in phrase  $6.5 \pm 0.3$ . The average value of the Acoustic Voice Quality Index was 6.74, which indicates dysphonia (for the Russian language, the threshold value for dysphonia is 4.86), but this did not interfere with patients' communication at home and on the phone. Overall and relapse-free survival at 1, 2, and 3 years were 100%, 89%, 78% and 86%, 78%, 72%, respectively.

**Conclusion.** The method of operation proposed by us contributes to the restoration of voice function in the majority of patients with oncological outcomes comparable to total laryngectomy.

**Keywords:** overall survival; relapse-free survival; The Acoustic Voice Quality Index; AVQI; pharyngocutaneous fistula; tracheal stenosis after tracheostomy; arytenoid cartilage

### MeSH terms:

LOCALLY ADVANCED CANCER – SURGERY  
HYPOPHARYNX – PATHOLOGY  
HYPOPHARYNX – SURGERY  
LARYNGECTOMY – METHODS  
ANASTOMOSIS, SURGICAL – METHODS  
POSTOPERATIVE CARE

**For citation:** Malysheva E.N., Kulbakin D.E., Choynzonov E.L., Krasavina E.A. Modified subtotal laryngectomy with formation of a tracheopharyngeal shunt for locally advanced cancer of the larynx and hypopharynx. Sechenov Medical Journal. 2023; 14(2): 39–48. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.39-48>

## CONTACT INFORMATION:

**Ekaterina N. Malysheva**, Postgraduate Student, Department of Head and Neck Tumors, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

**Address:** 10, Embankment of the Ushayki River, Tomsk, 634050, Russia

**Tel.:** +7 (913) 854-87-44

**E-mail:** katushamenkova123@gmail.com

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was not sponsored (own resources).

**Received:** 07.04.2023

**Accepted:** 23.05.2023

**Date of publication:** 07.07.2023

**Список сокращений:**

AVQI – The Acoustic Voice Quality Index, акустический индекс качества голоса

ЛТ – лучевая терапия

ПХТ – полихимиотерапия

СОД – суммарная очаговая доза

По данным Всемирной организации здравоохранения за 2020 г., злокачественными новообразованиями ежегодно заболевает около 19,3 млн человек<sup>1</sup>, из них около 2% приходится на долю больных раком гортани [1]. В 2021 г. в Российской Федерации зарегистрировано 10 415 новых случаев рака гортани и глотки, тогда как в 2011 г. – 10 073<sup>2</sup>, таким образом, прирост за 10 лет составил 3,4%.

По литературным источникам, 5-летняя выживаемость при местно-распространенном раке гортани и гортаноглотки составляет от 46 до 63% [2, 3]. Выполнение функционально-щадящих операций при раке гортани практически невозможно. Поэтому общепринятым стандартом лечения при местно-распространенном опухолевом процессе гортани и гортаноглотки является комбинированное лечение с использованием хирургического иссечения опухоли, лучевой терапии (ЛТ), химиотерапии в различных комбинациях. Как правило, основным объемом хирургического лечения является полное удаление гортани – ларингэктомия, по показаниям, с лимфодиссекцией.

Полностью оправдывающая себя с онкологических позиций, ларингэктомия не удовлетворяет пациента в социальном аспекте, лишая его возможности общения с окружающими, также изменяется дыхание за счет формирования постоянной трахеостомы, возникают психологические расстройства. Люди, перенесшие такие операции, в большинстве случаев становятся инвалидами, утрачивают способность выполнять привычную трудовую деятельность, их социальная активность значительно ограничивается.

Проблемой восстановления голоса после удаления гортани занимаются с тех самых пор, как была разработана сама операция – ларингэктомия [4, 5]. Восстановление голоса возвращает утраченную коммуникативную функцию, позволяет вернуться к труду, ускоряет процесс психологической и социальной реабилитации после операции и является такой же важной задачей, как и эффективность противоопухолевого лечения, имея при этом определяющее значение в плане качества жизни пациента. В настоящее время распространение получили три метода восстановления голосовой функции: формирование пищевода голоса, трахеопищеводное шунтирование с протезированием, а также использование голосовых аппаратов. У каждого из методов есть свои преимущества и недостатки [4].

Несмотря на выбор методов восстановления голосовой функции, остается значительное число пациентов, которые не могут общаться звучной речью после хирургического лечения рака гортани и гортаноглотки. Поэтому при выполнении ларингэктомии особое внимание уделяют ее модификации с целью сохранения как анатомических структур, так и функциональных возможностей.

Приведенные выше факты обуславливают актуальность настоящего исследования, целью которого явилось изучение эффективности разработанной нами модифицированной субтотальной ларингэктомии с формированием трахеоглоточного шунта, у пациентов с местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки.

<sup>1</sup> World Health Organization, International Agency for Research of cancer: Cancer Today – [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&can-cer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&can-cer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0) (дата обращения: 10.11.2022).

<sup>2</sup> Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. 2022. [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g\\_zabolevaemost-i-smertnost.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf). (дата обращения: 10.11.2022).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 01.05.2012 по 31.12.2021 г. на базе отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ проведено когортное исследование с вмешательством, основанное на результатах комбинированного лечения пациентов с раком гортани/гортаноглотки. Протокол исследования одобрен Биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 7 от 10.04.2012 г.).

Критерии включения пациентов в исследование:

- верифицированный рак гортани/гортаноглотки  $T_{1-4a} / T_{3-4a} N_{0-3} M_0$ ;
- возраст 18 лет и старше;
- общее состояние по шкале оценки общего состояния пациента Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)<sup>3</sup> 0-2;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- прорастание опухоли в глубокие/наружные мышцы языка, лестничные мышцы, пищевод;
- распространение опухоли на среднюю и заднюю трети одной из голосовых складок и прилежащего черпаловидного хряща, межчерпаловидное пространство (заднюю комиссуру), подскладочное пространство;
- наличие трахеостомы;
- тяжелая сопутствующая патология;
- беременность.

Критерии исключения из исследования:

- распространение опухоли на трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие/наружные мышцы языка, лентовидные мышцы, щитовидную железу, пищевод;
- прорастание региональных метастазов в предпочечное пространство, структуры средостения, стенку сонной артерии, трахею;
- появление отдаленных метастазов;
- отказ от лечения на любом из этапов исследования.

Всего в исследование было включено 25 пациентов в возрасте от 20 до 79 лет: из них 16 пациентов с раком гортани и 9 – с раком гортаноглотки. В связи с местно-распространенным опухолевым процессом, согласно клиническим рекомендациям<sup>4</sup>, пациенты являлись кандидатами на хирургический этап в объеме тотальной ларингэктомии. Всем пациентам проводилось комбинированное лечение: хирургическая операция с пред- или послеоперационным курсом ЛТ и/или полихимиотерапии (ПХТ).

## Техника операции

Модифицированная субтотальная ларингэктомия выполнена 16 пациентам, ларингофарингэктомия – 9, всем пациентам наложен трахеоглоточный шунт. У 12 пациентов с метастазами в регионарные лимфатические узлы операция была дополнена лимфодиссекцией шеи.

Операция проводилась по разработанной нами ранее методике [6] и включала сохранение одного черпаловидного хряща, задней трети голосовой складки, возвратного гортанного нерва на стороне, не пораженной опухолевым процессом. У всех пациентов с раком гортаноглотки распространенность процесса на грушевидный синус или надгортанник позволяла выполнить стандартный объем ларингофарингэктомии, при котором было возможным ушивание слизистой и избежание формирования фарингостомы. Вокруг оставшихся структур гортани формировался трахеоглоточный шунт за счет сведения между собой передних отделов резецированного складочного и надскладочного отдела гортани с областью резекции на задней комиссуре. Для предотвращения стеноза сохранялась слизистая от 12 до 14 мм и формировался диаметр шунта не менее 6 мм, что достигалось за счет использования катетера Фолея № 12 или № 14 в качестве стента. Особенностью разработанной нами методики является поднадхрящичное удаление всех остатков щитовидного и перстневидного хрящей, что позволяет повысить радикальность выполняемого хирургического лечения, приблизив к объему тотальной ларингэктомии, а также предотвратить возникновение дискомфорта при глотании, связанного с наличием хрящевых фрагментов в мягких тканях шеи.

## Восстановление голоса

В послеоперационном периоде голос формировался главным образом за счет оставшихся анатомических структур гортани (1/3 голосовой складки и черпаловидного хряща) и их функционирования (вибрации). После операции дыхание у пациентов осуществлялось только через сформированную трахеостому. Восстановление голосовой функции проводилось по методике, разработанной в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ [7]. Новый стереотип голосообразования вырабатывался с помощью сформированного динамического трахеоглоточного шунта. Комплекс голосовой реабилитации также включал дыхательные упражнения с формированием форсированного выдоха при закрывании трахеостомы и направлении потока воздуха в купол

<sup>3</sup> Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> (дата обращения: 05.12.2022).

<sup>4</sup> Клинические рекомендации «Рак гортани». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/475\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/475_1) (дата обращения: 05.12.2022).

трахеостомы, а из него через трахеоглоточный шунт в глотку и полость рта.

В исследовании проанализированы: послеоперационные осложнения; через 3 мес. после операции с помощью компьютерной томографии изучены длина и диаметр трахеоглоточного шунта и по данным эндоскопии оценено функционирование черпаловидного хряща и его работа по принципу клапана; рассчитана общая и безрецидивная выживаемость.

Качество восстановления голоса изучено по следующим характеристикам: частота основного тона, время максимальной фонации гласной «А», длительность пауз во фразе, темп речи, количество слов во фразе.

Интегральная оценка акустических свойств речи изучена при помощи программы Praat<sup>5</sup>, в которой рассчитывался акустический индекс качества голоса (The Acoustic Voice Quality Index, AVQI). В Praat звук записывается с помощью микрофона или любого другого устройства ввода звука или звук считывается из звукового файла на диске. Далее программа преобразует звук в графическое представление и выполняет акустический анализ, используя показатели спектрограмм, контура основного тона и формант, вычисляя 6 показателей, на основе которых рассчитывается интегральный показатель AVQI. Чем хуже акустические характеристики, которые включены в AVQI, тем выше значения индекса. Более подробно с методикой расчета можно ознакомиться на сайте программы<sup>6</sup>. Референсные значения AVQI зависят от языка, валидация AVQI для русского языка

проведена нами ранее [8]. У всех пациентов русский язык являлся родным.

### Статистическая обработка данных

Частота качественных признаков выражена в абсолютных значениях и в долях (процент от общего числа пациентов в группе). Непрерывные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, если соответствовали нормальному распределению согласно критериям Колмогорова – Смирнова и Крамера – фон Мизеса и в остальных случаях – медианой и интерквартильным размахом (25-й; 75-й процентиля). Общая и безрецидивная выживаемость оценены с помощью модели Каплана – Майера.

Для проведения статистического анализа использовалась программа IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Общие характеристики пациентов

Среди включенных в исследование пациентов преобладали мужчины – 24 из 25, медиана возраста составила 56 лет (табл. 1).

У большинства пациентов опухоль была локализована в гортани. Местная распространенность опухолевого процесса Т3 отмечена у 17 (68%) пациентов, Т4 – у 5 (20%) пациентов. У одного из двух пациентов с Т2 опухолевый процесс носил рецидивный характер после радикального курса ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 60–72 Гр и на момент

**Таблица 1. Исходные характеристики пациентов**  
*Table 1. Baseline characteristics of the patients*

Характеристика / Characteristic	Число пациентов с признаком / Number of the patients with the characteristic	% от общего числа / % of the total number
Пол, мужской / Sex, male, n (%)	24	96
Возраст, лет / Age, years	56 (36; 70)	
Локализация / Localization, n (%)		
Гортань / Larynx	16	64
Гортаноглотка / Hypopharynx	9	36
Стадии / Stages, n (%)		
T1 → rT4a	1	4
T2	1	4
T2 → rT4a	1	4
T3	17	68
T4	5	20
Метастазы в регионарные лимфатические узлы / Regional lymph node metastases	12	48
Лучевая терапия / Radiation therapy:		
Адьювантная / Adjuvant	15	60
Неoadьювантная / Neoadjuvant	7	32
Полихимиотерапия / Polychemotherapy	1	4

<sup>5</sup> Paul Boersma & David Weenink (1992–2022) Praat: doing phonetics by computer [Computer program]. Version 6.2.06, retrieved 23 January 2022 from <https://www.praat.org>. (дата обращения: 07.12.2022).

<sup>6</sup> <https://www.fon.hum.uva.nl/praat/> (дата обращения: 07.12.2022).

хирургического лечения имел распространенность, соответствующую rT4a. Со стадией местного распространения опухолевого процесса T1 был один пациент, который на момент хирургического лечения имел рецидив rT3 после нерадикального хирургического лечения и радикального курса ЛТ в СОД 60–72 Гр. У половины пациентов наблюдалось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, частота которого различалась в зависимости от локализации опухоли: метастазы диагностированы у всех пациентов с раком гортаноглотки и только у каждого пятого с раком гортани.

ЛТ проведена 22 (88%) пациентам, из них адьювантный режим в СОД 40–44 Гр получили 15 (60%) человек. Неоадьювантный режим на первичный очаг и клинически определяемые регионарные метастазы в СОД 38–44 Гр проведен 7 (28%) пациентам, у всех эффект оценен как частичный в соответствии с критериями RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumours, критерии оценки ответа при солидных опухолях)<sup>7</sup>, в связи с чем выполнялся хирургический этап лечения. Неоадьювантную ПХТ в объеме 5 курсов получил один пациент, у которого отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания по критериям RECIST 1.1, что потребовало выполнения операции. После завершения ЛТ/ПХТ рецидив или прогрессирование заболевания развились у 10 (40%) пациентов, из них у 8 в срок до 6 мес. и у 2 в срок от 6 мес. до 1 года.

### Послеоперационные осложнения

Кровотечение отмечено у одного пациента, что потребовало экстренного хирургического вмешательства в первые сутки после операции. Основным послеоперационным осложнением явился кожно-глоточный свищ, который сформировался у 8 (32%) пациентов: проводилось консервативное лечение длительностью от 12 до 21 дня с последующим заживлением, хирургическое закрытие свища не требовалось. У одного пациента отмечена незначительная («капельная») аспирация, которая не требовала хирургического вмешательства и самостоятельно купировалась через месяц. Гипотиреоз выявлен у 1 пациента и был компенсирован медикаментозно. Стеноз трахеи после формирования трахеостомы отмечался в 8 (32%) случаях, площадь стеноза составляла от 50 до 75%. Развития стеноза глотки не отмечалось ни в одном случае.

### Оценка состояния трахеоглоточного шунта

Через 3 мес. после операции длина шунта по данным компьютерной томографии варьировала от 16,4 до 25,6 мм, ход его во всех случаях имел извитой характер, а диаметр в области сохраненной части голосовой складки составлял от 1,1 до 1,5 мм. Диаметр

шунта ниже данной области был больше и мог достигать 3,8 мм.

### Функционирование черпаловидного хряща и его работа по принципу клапана

При наблюдении через 3 мес. после операции у 24 (96%) пациентов при эндоскопическом исследовании отмечено функционирование черпаловидного хряща и его работа по принципу клапана, с обеспечением прохождения воздуха в полость рта за счет форсированного потока воздуха из легких без аспирации жидкости в дыхательные пути. При дальнейшем наблюдении, которое проводилось каждые 3 мес. в течение первого года наблюдения и далее раз в полгода, изменений функционирования черпаловидного хряща не отмечено.

### Восстановление голоса

К восстановлению голосовой функции приступали в среднем через 21 день после операции: у 17 (68%) пациентов – через 19–25 дней (у всех этих пациентов послеоперационный период протекал без осложнений), у 8 (32%) пациентов – в отдаленные сроки: от 26 дней до 3-х месяцев. Причинами позднего начала логовосстановительной терапии являлось наличие кожно-глоточных свищей. Для функционирования шунта, а именно для достижения удовлетворительной голосовой функции, необходим определенный его диаметр. У 1 пациента сразу же при начале логопедических занятий отмечен нефункционирующий (адинамический) шунт по причине стеноза, было выполнено бужирование хода шунта с восстановлением его проходимости, но речь восстановить не удалось. Наиболее вероятной причиной служила избыточная извитость хода шунта и/или повреждение гортанного нерва.

Оценка речи проводилась после окончания занятий, и ее сроки варьировали в зависимости от времени начала голосовой реабилитации. Голосовая функция восстановлена у 24 (96%) пациентов, они свободно общаются звучной речью в быту и по телефону. Качество речи у данных 24 пациентов представлено в таблице 2.

### Общая и безрецидивная выживаемость

Время наблюдения пациентов варьировало от 12 до 117 месяцев. Общая выживаемость среди всех пациентов в течение года составила 100%, безрецидивная – 86%. В течение двух лет наблюдались 19 пациентов, общая выживаемость составила 89%, безрецидивная – 78%. В течение трех лет продолжили наблюдение 14 пациентов, общая выживаемость составила 78%, безрецидивная – 72% (рис.).

На протяжении периода наблюдения умерли 5 пациентов: двое от основного заболевания,

<sup>7</sup> New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026> (дата обращения: 12.10.2022).

**Таблица 2. Параметры речи после модифицированной субтотальной ларингэктомии с формированием трахеоглоточного шунта**

**Table 2. Speech parameters after modified subtotal laryngectomy with formation of a tracheopharyngeal shunt**

Показатель / Parameter	Результат в исследуемой группе <sup>a</sup> / Result in the study group <sup>a</sup> (n = 24)
Частота основного тона, Гц / Fundamental frequency, Hz	155,3 ± 20,9
Время максимальной фонации гласной «А», сек. / Maximum phonation time of the vowel "A", s	3,5 ± 1,0
Длительность пауз во фразе, сек. / Duration of pauses in phrase, s	0,24 ± 0,03
Темп речи, слов/мин / Speech rate, words/ min	99,8 ± 8,4
Количество слов во фразе, n / Number of words in phrase, n	6,5 ± 0,3
Акустический индекс качества голоса / The Acoustic Voice Quality Index	6,74 ± 0,17

Примечание: <sup>a</sup> данные для 23 мужчин и 1 женщины представлены вместе.  
Note: <sup>a</sup> data for 23 men and 1 woman are presented together.

метахронные злокачественные опухоли обнаружены у 3 человек, у 2 из них это стало причиной летального исхода. В одном случае причиной смерти явился инфаркт миокарда.

За все время наблюдения рецидив развился у 7 пациентов (у 4 с раком гортаноглотки и у 3 с раком гортани), из них у 5 одновременно с рецидивом обнаружено прогрессирование опухолевого процесса в виде регионарного метастатического поражения (у 3 с раком гортаноглотки и у 2 с раком гортани). Одновременное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, легких, костей выявлено в одном случае. У 4 из 5 пациентов с регионарным метастазированием на дооперационном этапе было цитологически верифицировано метастатическое поражение лимфатических узлов шеи и произведена лимфодиссекция. По поводу регионарного метастазирования 3 пациентам выполнено хирургическое лечение в объеме лимфаденэктомий, 4 пациентам назначены паллиативные курсы химиотерапии, иммунотерапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

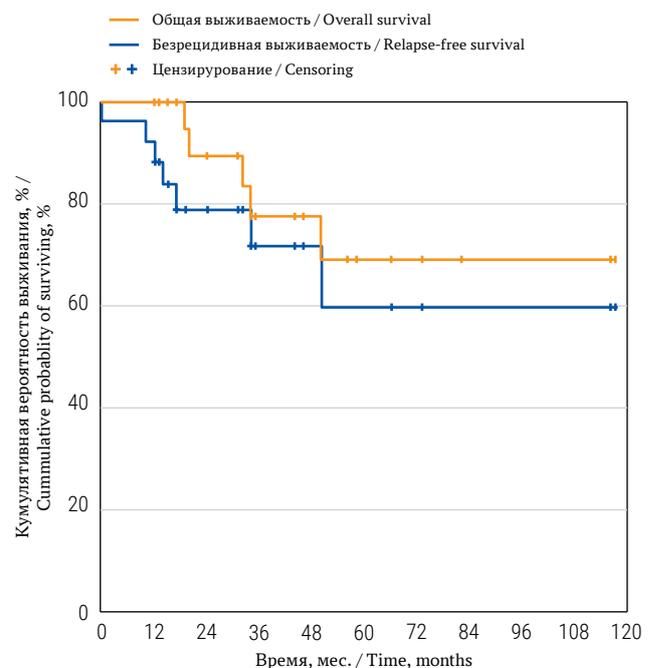
Наличие постоянной трахеостомы и афония являются основными причинами инвалидности после тотальной ларингэктомии и в целом нарушают качество жизни пациентов. Поэтому нередко они отказываются от выполнения ларингэктомии и осознанно выбирают менее эффективные методы лечения, но с сохранением голосовой функции.

Ряд зарубежных исследований показывает, что субтотальная ларингэктомия с трахеоглоточным шунтированием, предложенная Пирсоном в 1970-х годах [9], позволяет достигнуть удовлетворительных результатов выживаемости: по данным различных авторов 3-, 5-летняя общая выживаемость составляет от 54 до 78% и выше [5, 10]. В то же время главным преимуществом методики является возможность восстановления голосовой функции за счет формирования трахеоглоточного шунта.

Нами произведена модификация субтотальной ларингэктомии с целью повышения радикальности операции и снижения функционального

дискомфорта у пациентов. После операции у 8 (32%) пациентов наблюдалось осложнение в виде образования кожно-глоточных свищей, эта частота соответствует данным опубликованного мета-анализа Z. Nasan и соавт [11], в котором общая частота образования свищей оценена в 28,9% (95% доверительный интервал 25,5–32,5%). Мы предполагаем, что основная причина образования кожно-глоточных свищей связана с особенностью структур, которые попадают в шов при формировании трахеоглоточного шунта. Так, черпаловидный хрящ за счет своего каркаса может создавать натяжение шва, вызывать инвагинацию и приводить к формированию свища. Нам удалось ликвидировать все послеоперационные свищи без нарушения голосовой функции путем консервативного лечения.

Голосовую функцию с помощью специально разработанной логовосстановительной терапии



**РИС.** Общая и безрецидивная выживаемость, оцененная по методу Каплана – Майера.

**FIG.** Kaplan-Meier overall and relapse-free survival analysis.

восстановили в 24 (96%) случаях. Время максимальной фонации было меньше в 5–6 раз, чем у лиц без патологии [12], частота основного тона, темп речи, количество слов и длительность пауз во фразе были близки к таковым у здоровых мужчин.

Для объективизации дисфонии согласно данным последнего метаанализа [13] надежным инструментом, основанным на измерении нескольких параметров, служит AVQI. В нашем валидационном исследовании для русского языка пороговое значение AVQI для выявления дисфонии составило 4,86 [8]. У изученной группы пациентов среднее значение AVQI было равным 6,74, что означало наличие у них дисфонии, однако это не мешало им общаться в быту и по телефону.

По доступным литературным данным, метод пищевода голоса позволяет восстановить голосовую функцию у 24–86% больных [14, 15]. Требуется значительное количество занятий и усилий пациента для формирования пищевода голоса, так как поток воздуха в таком случае значительно меньше физиологического, когда воздух напрямую идет из легких при нормальной фонации гортани.

Другой, наиболее популярный метод реабилитации с использованием голосовых протезов, позволяет восстановить голосовую функцию в среднем у 62,7–96,7% больных [16, 17]. Основными недостатками использования голосовых протезов являются необходимость ежедневного обслуживания протеза, приема гастропротективных, противогрибковых, муколитических препаратов, а также регулярная замена. Средний срок службы протезов составляет 3–5 месяцев. Среди осложнений у пациентов может отмечаться аспирация жидкости через протез, инфицирование протеза, потеря эластичности ткани шунта. Просвет шунта постепенно расширяется, пространство между протезом и стенками фистулы инфицируется, что служит показанием к замене протеза [17].

У 1 (4%) пациента при начале логопедических занятий отмечен нефункционирующий (адинамический) шунт. Это было связано, предположительно, с избыточной извитостью его хода и/или возможным повреждением гортанного нерва. В связи с этим следует соблюдать особую осторожность при подслизистом выделении остатков щитовидного и перстневидного хрящей, а также оставлять слизистую от 12 до 14 мм для предотвращения стеноза и формировать диаметр шунта не менее 6 мм за счет использования катетера Фолея № 12 или № 14 в качестве стента.

По результатам нашего исследования 2-летняя общая выживаемость пациентов с местно-распространенными стадиями рака гортани и гортаноглотки при комбинированном лечении с хирургическим этапом в объеме модифицированной субтотальной ларингэктомии с формированием трахеоглоточного шунта составила 89%, а 2-летняя безрецидивная выживаемость – 78%, что сопоставимо с онкологическими результатами при выполнении тотальной ларингэктомии [16, 17], но имеет преимущество перед последней, обеспечивая восстановление голоса у 96% пациентов.

К ограничениям нашего исследования относится небольшое число пациентов, ограниченное время наблюдения большей части пациентов. Следует учитывать, что выполнение предложенной нами модификации субтотальной ларингэктомии с формированием трахеоглоточного шунта возможно только у пациентов с местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки при отсутствии прорастания опухоли на среднюю и заднюю треть одной из голосовых связок гортани и прилежащего черпаловидного хряща, межчерпаловидное пространство (заднюю комиссуру), подскладочное пространство. Распространение опухоли на трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие и наружные мышцы языка, щитовидную железу и пищевод не позволяет выполнять описанный нами вариант операции. Перспективными направлениями для дальнейших исследований у пациентов местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки могут рассматриваться: изучение причин стеноза трахеоглоточного шунта и дальнейшая разработка техники операции с возможностью формирования трахеоглоточного шунта из свободных лоскутов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный нами метод модифицированной субтотальной ларингэктомии с формированием трахеоглоточного шунта способствует улучшению результатов голосовой реабилитации и сохранению качества жизни пациентов с местно-распространенным раком гортани и гортаноглотки с сопоставимыми с тотальной ларингэктомией онкологическими исходами. Подобный метод хирургического лечения может быть достойной альтернативой ларингэктомии при местно-распространенном раке гортани и гортаноглотки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Н. Мальшева осуществила анализ и интерпретацию данных, обработку материала, написала статью, провела ее техническое редактирование. Д.Е. Кульбакин внес вклад в анализ и интерпретацию данных, обработку материала, подготовку статьи и научное редактирование. Е.Л. Чойнзонов и Е.А. Красавина провели анализ научной работы, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov; 68(6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul; 70(4): 313. PMID: 30207593
2. Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Каприн А.Д., Карпенко Е.Ю. Первая линия лекарственной терапии плоскоклеточного рака головы и шеи. Оптимальная стратегия. *Опухоли головы и шеи*. 2018; 8(4): 14–20. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2018-8-4-14-20>. EDN: YTGKKL / Bolotina L.V., Kornietzkaya A.L., Kaprin A.D., Karpenko E.Yu. First-line chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Optimal strategy. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2018; 8(4): 14–20 (In Russian). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2018-8-4-14-20>. EDN: YTGKKL
3. Molina-Fernández E., Palacios-García J.M., Moreno-Luna R., et al. Survival analysis in patients with laryngeal cancer: A retrospective cohort study. *Life (Basel)*. 2023 Jan 20; 13(2): 295. <https://doi.org/10.3390/life13020295>. PMID: 36836648; PMCID: PMC9965107
4. Martins de Sousa M., Matos R., Vilarinho H., et al. Voice rehabilitation with voice prosthesis: Long term results, complications and risk factors. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2022 Jul-Aug; 73(4): 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2021.05.002>. PMID: 35908815
5. Obid R., Redlich M., Tomeh C. The treatment of laryngeal cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019 Feb; 31(1): 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.09.001>. PMID: 30449522
6. Патент РФ № 2736614 С1, 19.11.2020. Способ хирургического лечения местно-распространенного рака гортани и гортаноглотки. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Менькова Е.Н. и др. / Patent of the Russian Federation № 2736614 С1, 19.11.2020. A method of surgical treatment of locally advanced cancer of the larynx and hypopharynx. Kulbakin D.E., Choynzonov E.L., Menkova E.N., etc.
7. Патент РФ № 2657378 С2, 13.06.2018. Способ восстановления голосовой функции после субтотальной ларингэктомии и формирования трахеоглоточного шунта. Красавина Е.А., Балацкая Л.Н., Чойнзонов Е.Л. и др. / Patent of the Russian Federation № 2657378 С2, 13.06.2018. A method for voice restoration after subtotal laryngectomy and formation of a tracheopharyngeal shunt. Krasavina E.A., Balatskaya L.N., Choynzonov E.L., etc.
8. Чойнзонов Е.Л., Кононова Л.А., Красавина Е.А. и др. Валидация акустического индекса качества голоса (the acoustic voice quality index) для русского языка. *Вестник оториноларингологии*. 2022; 87(5): 34–38. <https://doi.org/10.17116/otorino20228705134>. PMID: 36404688 / Choynzonov E.L., Kononova L.A., Krasavina E.A., et al. Validation of the acoustic voice quality index in the Russian language. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022; 87(5): 34–38 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/otorino20228705134>. PMID: 36404688
9. Pearson B.W. Subtotal laryngectomy. *Laryngoscope*. 1981 Nov; 91(11): 1904–1912. <https://doi.org/10.1288/00005537-198111000-00016>. PMID: 7300541
10. Rizzotto G., Crosetti E., Lucioni M., et al. Subtotal laryngectomy: outcomes of 469 patients and proposal of a comprehensive and simplified classification of surgical procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Jun; 269(6): 1635–1646. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-1928-4>. PMID: 22302158
11. Hasan Z., Dwivedi R.C., Gunaratne D.A., et al. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jan; 43(1): 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.05.017>. Epub 2016 May 27. PMID: 27265057
12. Maslan J., Leng X., Rees C., et al. Maximum phonation time in healthy older adults. *J Voice*. 2011 Nov; 25(6): 709–713. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2010.10.002>. Epub 2011 Mar 25. PMID: 21439778
13. Batthyany C., Latoszek B.B.V., Maryn Y. Meta-Analysis on the Validity of the Acoustic Voice Quality Index. *J Voice*. 2022 Jun 22; S0892-1997(22)00132-1. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2022.04.022>. Epub ahead of print. PMID: 35752532
14. Кожанов А.Л., Кожанов Л.Г. Исторические и современные аспекты реабилитации голосовой функции после ларингэктомии. *Вестник оториноларингологии*. 2023; 88(1): 64–70. <https://doi.org/10.17116/otorino20228801164>. PMID: 36867146 / Kozhanov A.L., Kozhanov L.G.. Historical and modern aspects of rehabilitation of voice function after laryngectomy. *Vestn Otorinolarinol*. 2023; 88(1): 64–70 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/otorino20228801164>. PMID: 36867146
15. Moon S., Raffa F., Ojo R., et al. Changing trends of speech outcomes after total laryngectomy in the 21st century: a single-center study. *Laryngoscope*. 2014 Nov; 124(11): 2508–2512. <https://doi.org/10.1002/lary.24717>. Epub 2014 Aug 11. PMID: 24729127
16. Terada T., Saeki N., Toh K., et al. Voice rehabilitation with Provox2 voice prosthesis following total laryngectomy for laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2007 Mar; 34(1): 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2006.09.017>. Epub 2006 Nov 29. PMID: 17137738
17. Чуйкова А.Ю., Воздвиженский М.О., Махонин А.А. Голосовая реабилитация пациентов после ларингэктомии методом трахеопищеводного шунтирования и голосового протезирования. *Наука и инновации в медицине*. 2018; 3(1): 26–30. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2018-0-1-26-30>. EDN: YUYWSX / Chujkova A.Yu., Vozdvizhenskij M.O., Makhonin A.A. Voice rehabilitation of patients after laryngectomy by means of tracheoesophageal shunting and voice prosthetics. *Science and innovations in medicine*. 2018; 3(1): 26–30 (in Russian). <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2018-0-1-26-30>. EDN: YUYWSX

## AUTHOR CONTRIBUTION

Ekaterina N. Malysheva – statistical data analysis, drafting and technical editing of the manuscript. Denis E. Kulbakin – study conception and design, statistical data analysis, drafting and scientific editing of the manuscript. Evgeny L. Choynzonov and Elena A. Krasavina – analysis of the study results, critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors approved the final version of the publication.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Мальшева Екатерина Николаевна**<sup>✉</sup>, аспирант отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4227-2472>

**Кульбакин Денис Евгеньевич**, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>

**Чойнзон Евгений Лхаматцэренович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

**Красавина Елена Александровна**, канд. биол. наук, логопед отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8553-7039>

**Ekaterina N. Malysheva**<sup>✉</sup>, postgraduate student, Department of Head and Neck Tumors, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4227-2472>

**Denis E. Kulbakin**, Dr. of Sci. (Medicine), Senior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>

**Evgeny L. Choynzonov**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Academician of the RAS, Director of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

**Elena A. Krasavina**, Cand. of Sci. (Biology), speech therapist, Department of Head and Neck Tumors, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8553-7039>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Клинический случай / Clinical case

УДК 616.351-006.6:575.1

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.49-56>

## Клинические случаи метастатического колоректального рака, ассоциированные с мутациями A146V, A59G гена KRAS

О.И. Кит, Н.Н. Тимошкина✉, Д.Ю. Гвалдин, Н.В. Солдаткина, Ю.А. Геворкян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ул. 14-я линия, д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия

### Аннотация

При колоректальном раке (КРР) в дополнение к наиболее распространенным мутациям во втором экзоне KRAS встречаются более редкие мутации, недостаточно изученные в качестве прогностических маркеров.

**Описание случаев.** Представлены два клинических случая умеренно дифференцированной аденокарциномы (low-grade, G2), манифестировавшей осложненным течением у женщины 67 лет – кишечная непроходимость (случай 1) и у мужчины 62 лет – паратуморозный абсцесс (случай 2). Оба случая характеризовались развитием регионарных и отдаленных метастазов (печень, головной мозг) и коротким безрецидивным периодом. Обнаружены редкие спорадические мутации KRAS A146V и A59G с микросателлитной стабильностью и отсутствием мутации в сайте V600 BRAF.

**Обсуждение.** В представленном случае 1 выявлена мутация KRAS A146V, частота ее обнаружения в нашей практике тестирования 2103 случаев КРР составила 0,48%. Случай 2 демонстрирует крайне редкую мутацию A59G. Среди исследованных нами пациентов с КРР мы обнаружили мутации в 59 кодоне лишь у двух, что составило 0,095%. Обе редкие мутации представляют отдельные молекулярные подгруппы КРР, характеризующиеся неблагоприятным клиническим исходом и требующие разработки специальных схем лечения.

**Ключевые слова:** молекулярный профиль КРР; мутации KRAS A59G; мутации KRAS A146V; KRAS-таргетная терапия; терапия колоректального рака

### Рубрики MeSH:

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ГЕНЕТИКА

ГЕНЫ RAS – ГЕНЕТИКА

МУТАЦИЯ – ГЕНЕТИКА

**Для цитирования:** Кит О.И., Тимошкина Н.Н., Гвалдин Д.Ю., Солдаткина Н.В., Геворкян Ю.А. Клинические случаи метастатического колоректального рака, ассоциированные с мутациями A146V, A59G гена KRAS. Сеченовский вестник. 2023; 14(2): 49–56. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.49-56>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Тимошкина Наталья Николаевна**, канд. биол. наук, заведующая лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России

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

**Тел.:** +7(863) 200-1000

**E-mail:** timoshkinann@mioi.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

**Поступила:** 05.04.2023

**Принята:** 15.05.2023

**Дата печати:** 07.07.2023

## Case report of metastatic colorectal cancer associated with *KRAS* A146V and A59G mutations

Oleg I. Kit, Natalya N. Timoshkina✉, Dmitriy Yu. Gvaldin, Natalya V. Soldatkina, Yuri A. Gevorkyan

National Medical Research Centre For Oncology  
63, 14th Line str., Rostov-on-Don, 344037, Russia

### Abstract

In colorectal cancer (CRC) in addition to the most common mutations in the second exon of *KRAS*, there are rarer mutations that are not well understood as prognostic markers.

**Description of cases.** We describe two clinical cases of moderately differentiated adenocarcinoma (low-grade, G2), which manifested a complicated course in a 67-year-old woman – intestinal obstruction (case 1) and in a 62-year-old man – paratumorous abscess (case 2). Both cases were characterized by the development of regional and distant metastases (liver, brain) and a short relapse-free period. We found rare sporadic mutations of *KRAS* A146V and A59G with microsatellite stability and no mutation in the V600 *BRAF* site.

**Discussion.** In the presented case 1, the *KRAS* A146V mutation was detected, the frequency of its detection in our practice of testing 2103 cases of CRC was 0.48%. Case 2 shows the extremely rare A59G mutation. Among the patients with CRC we studied, we found mutations in codon 59 in only two, which amounted to 0.095%. Both rare mutations represent separate molecular subgroups of CRC, characterized by an unfavorable clinical outcome and requiring the development of special treatment regimens.

**Keywords:** molecular profile of CRC; *KRAS* A59G mutations; *KRAS* A146V mutations; *KRAS*-targeted therapy; colorectal cancer therapy

### MeSH terms:

COLORECTAL NEOPLASMS – GENETICS  
GENES, RAS – GENETICS  
MUTATION – GENETICS

**For citation:** Kit O.I., Timoshkina N.N., Gvaldin D.Yu., Soldatkina N.V., Gevorkyan Yu.A. Case report of metastatic colorectal cancer associated with *KRAS* A146V and A59G mutations. *Sechenov Medical Journal*. 2023; 14(2): 49–56. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.49-56>

### CONTACT INFORMATION:

**Natalya N. Timoshkina**, Cand. of Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Center for Oncology

**Address:** 63, 14th Line str., Rostov-on-Don, 344037, Russia

**Tel.:** +7(863) 200-1000

**E-mail:** timoshkinann@rmioi.ru

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

**Received:** 05.04.2023

**Accepted:** 15.05.2023

**Date of publication:** 07.07.2023

### Список сокращений

*BRAF* – Serine/threonine-protein kinase B-raf, серин/треониновая протеинкиназа B-raf

EGFR – epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста

*KRAS* – Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog,

гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Кирстена

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

ПХТ – полихимиотерапия

5-ФУ – 5-фторурацил

Белки семейства RAS функционируют как молекулярные переключатели на пересечении жизненно важных сигнальных путей, обеспечивающих рост, пролиферацию, дифференцировку и выживание клетки. Многие соматические мутации гена *KRAS* (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog, гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Кирстена) известны как онкогенные и встречаются при разных типах рака, включая колоректальный рак (КРР), немелкоклеточный рак легкого, протоковую аденокарциному поджелудочной железы и прочие [1]. Участие в онкогенезе обусловлено активированным состоянием мутантного *KRAS*, что приводит к постоянной передаче сигнала по нижестоящим путям и ассоциировано с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [2].

Распространенность разных типов мутаций *KRAS* связана с локализацией злокачественного процесса: наиболее часто у пациентов с немелкоклеточным раком легкого идентифицируют G12C (13,6%), а у пациентов с КРР – G12D (12,5%) [1]. Вносит свой вклад в распределение частот генетических вариантов и популяционная составляющая. Так, например, мутантный статус *KRAS* обнаруживается в 45% случаев КРР, зарегистрированных в США, и в 49% случаев в Китае; в 35% случаев аденокарцином легких в США против ~13% в Китае [1]. Согласно реестру пациентов с метастатическим КРР, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава РФ с 2013 по 2021 год, частота мутаций во 2, 3 и 4-м экзонах гена *KRAS* составила 39,6% ( $n = 2103$ ), большая часть из них (38%) была представлена мутациями в кодонах G12 или G13 второго экзона (G12D, G12V, G12C, G13D, G12R и G12A). Спектр изменений в этом гене дополняют редкие варианты, биологическая значимость которых до конца не ясна.

Известно, что наличие активирующей мутации в гене *KRAS* предопределяет нечувствительность опухоли к анти-EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста) терапии и низкую эффективность стандартной полихимиотерапии (ПХТ) [3]. Разработка таргетных препаратов – специфичных, собственно, к онкогенам семейства RAS (*KRAS*; *HRAS*, Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog, гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Харви; *NRAS*, neuroblastoma RAS, нейробластома RAS) – считается перспективной, однако сталкивается с трудностями [4]. Предлагаемые ингибиторы, действующие как конкуренты гуанозинтрифосфата, оказались малоэффективными в связи с широкой доступностью последнего в клетке и высоким сродством к *KRAS*. Кроме того, третичная структура белка *KRAS* имеет почти правильную сферическую форму без очевидных сайтов связывания [5]. Тем не менее три десятилетия усилий позволили разработать для клинической

практики аллель-специфичные ингибиторы, нацеленные на конкретную мутацию [6, 7].

Редко встречающиеся варианты мутации *KRAS* также требуют дальнейших исследований, необходимых как для прогноза клинических исходов, так и для разработки персонализированных терапевтических стратегий. Представляем клиническое наблюдение двух пациентов с КРР, в опухолях которых обнаружены редкие мутации *KRAS* – A59G и A146V.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

**Случай 1.** Женщине 67 лет 16.06.2022 по поводу острой кишечной непроходимости, вызванной новообразованием на уровне ректосигмоидного отдела, наложена сигмостома; направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ.

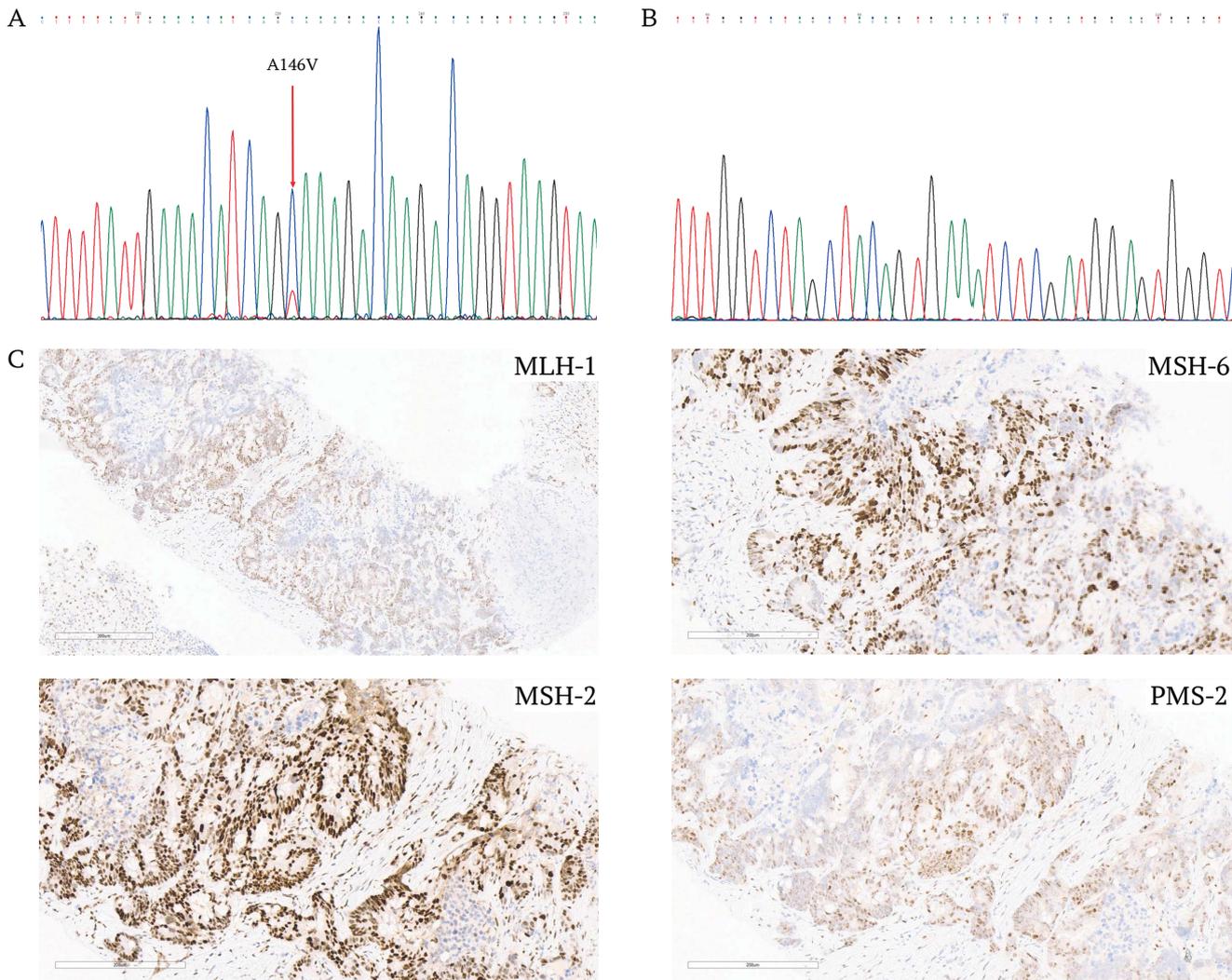
По данным фиброколоноскопии на расстоянии 19 см от анодермальной линии обнаружена опухоль, которая суживает просвет кишки, непроходима для колоноскопа; патоморфологическое исследование биоптата выявило умеренно дифференцированную аденокарциному. Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, малого таза показала стенозирующую опухоль ректосигмоидного соединения до 49 мм в диаметре, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, множественное поражение обеих долей печени метастазами до 18 мм в диаметре.

Клинический диагноз: рак ректосигмоидного соединения толстой кишки T3N2bM1a (NEM), IV стадия, 2 Кл. гр. Сопутствующие заболевания: Атеросклеротический кардиосклероз. Артериальная гипертензия. ECOG-1.

28.07.2022 выполнены: циторедуктивная передняя резекция прямой кишки с ликвидацией сигмостомы, биопсия метастаза печени. Послеоперационное гистологическое исследование: в стенке толстой кишки умеренно дифференцированная аденокарцинома (low-grade, G2) с изъязвлением, очаговой инвазией в субсерозную основу, периваскулярной и периневральной инвазией, лимфоидной инфильтрацией по периферии опухоли. В лимфатических узлах и в печени метастазы аденокарциномы.

Молекулярный профиль опухоли: микросателлитная стабильность, обнаружена мутация A146V (NM\_004985.5: c.437C>T; p.Ala146Val) в гене *KRAS* и отсутствие мутации в сайте V600 *BRAF* (Serine/threonine-protein kinase B-raf, серин/треониновая протеинкиназа B-raf) (рис. 1).

08.09.2022 мультимедицинарным консилиумом с учетом результатов молекулярно-генетического исследования, наличия мутации *KRAS*, рекомендовано проведение 4-х курсов ПХТ с таргетной терапией бевацизумабом по схеме: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + 5-фторурацил (5-ФУ) 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1-й день + 5-ФУ 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки) 46-часовая инфузия в 1–2-й дни + бевацизумаб



**РИС. 1.** Молекулярный профиль рака ректосигмоидного соединения толстой кишки T3N2bM1a (HEP), умеренно дифференцированная аденокарцинома (low-grade, G2) у женщины 67 лет. Секвенирование на генетическом анализаторе Applied Biosystems® 3500 (Thermo Scientific, USA). Иммуногистохимический анализ с помощью панели VENTANA MMR RxDx Panel (Roche Diagnostics GmbH, Germany)

A. Сиквенсы участков *KRAS*, мутация A146V (стрелка).

B. Сиквенсы участка *BRAF* демонстрируют отсутствие мутации в V600.

C. Окраска белков MMR-панели визуализирует экспрессию по интактному типу (MSS)

**FIG. 1.** Molecular profile of the rectosigmoid colon cancer T3N2bM1a (HEP), moderately differentiated adenocarcinoma (low-grade, G2) in a 67-year-old woman. Sequencing on an Applied Biosystems® 3500 genetic analyzer (Thermo Scientific, USA). Immunohistochemical analysis with the VENTANA MMR RxDx Panel (Roche Diagnostics GmbH, Germany)

A. *KRAS* region sequences, A146V mutation (arrow).

B. Sequences of the *BRAF* region show no mutation in V600.

C. MMR panel protein staining visualizes intact type expression (MSS)

5 мг/кг в 1-й день; интервал – 14 дней, КТ-контроль через 2 месяца.

Пациентка по месту жительства терапию не получила (в связи с сопутствующей патологией). При контрольном обследовании 09.02.2023 г. по данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза выявлено прогрессирование заболевания с увеличением размеров метастазов в печени с 18 до 65 мм, появлением тотального очагового остеолитического метастатического поражения костных

структур. При удовлетворительных общем состоянии и показателях крови, отсутствии противопоказаний назначена рекомендованная ранее схема лекарственной терапии совместно с золедроновой кислотой.

Общая выживаемость на момент контрольного обследования составила 8 месяцев.

**Случай 2.** Пациент Р. 62 лет 25.01.2022 госпитализирован с симптомами острого живота. На основании КТ органов брюшной полости, малого таза

выявлена опухоль слепой кишки до 85 мм в диаметре с наличием паратуморозного абсцесса, метастатическим поражением регионарных лимфоузлов.

Клинический диагноз: злокачественное новообразование слепой кишки T4aN2aM0, IIIc стадия, осложненное развитием паратуморозного абсцесса, 2 Кл. гр. Артериальная гипертензия, ECOG-2.

Проведена срочная лапаротомия, выполнена правосторонняя гемиколэктомия, вскрытие и дренирование абсцесса. Патоморфологическое исследование операционного материала: умеренно дифференцированная аденокарцинома (low-grade, G2) толстой кишки, в лимфатических узлах метастазы аденокарциномы.

По месту жительства начата ПХТ по схеме FOLFOX-6: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1-й день + 5-ФУ 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки), 46-часовая инфузия в 1–2-й дни. Интервал – 14 дней. После проведения девяти курсов ПХТ пропала речь, появилась головная боль и онемение правой верхней и нижней конечности, периодически отмечалась спутанность сознания.

Направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, где 29.07.2022 на основании магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлено прогрессирование процесса: признаки метастатического поражения левой височной доли с дислокацией срединных структур вправо.

11.08.2022 метастатическая опухоль головного мозга удалена, патоморфологически подтвержден метастаз аденокарциномы толстой кишки.

В первичной опухоли толстой кишки и метастатической опухоли головного мозга идентифицирован одинаковый молекулярный профиль: микросателлитная стабильность, мутация A59G (NM\_033360.4:c.176C>G; p.Ala59Gly) в гене *KRAS* и отсутствие мутации в сайте V600 *BRAF* (рис. 2).

28.10.2022 консилиумом врачей рекомендовано лечение по схеме FOLFIRI с таргетной терапией – бевацизумаб 5 мг/кг внутривенно капельно каждые 2 недели.

По данным КТ от 12.01.2023 после 4 курсов ПХТ выявлено прогрессирование заболевания с метастатическим поражением печени, брюшины, большого сальника, крестца. Рекомендовано проведение второй линии терапии по схеме: иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1 день за 2 часа, кальция фоллинат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1 день за 2 часа, 5-ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1 день + 5-ФУ 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в (по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки), 46-часовая инфузия в 1–2-й дни, цикл 14 дней + афлиберцепт 4 мг/кг в/в капельно в 1 день, цикл 14 дней, золедроновая кислота 4 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней – длительно.

19.04.2023 после 4 курсов ПХТ на контрольном КТ-исследовании: метастазы в печени не визуализируются, метастатическое поражение крестца,

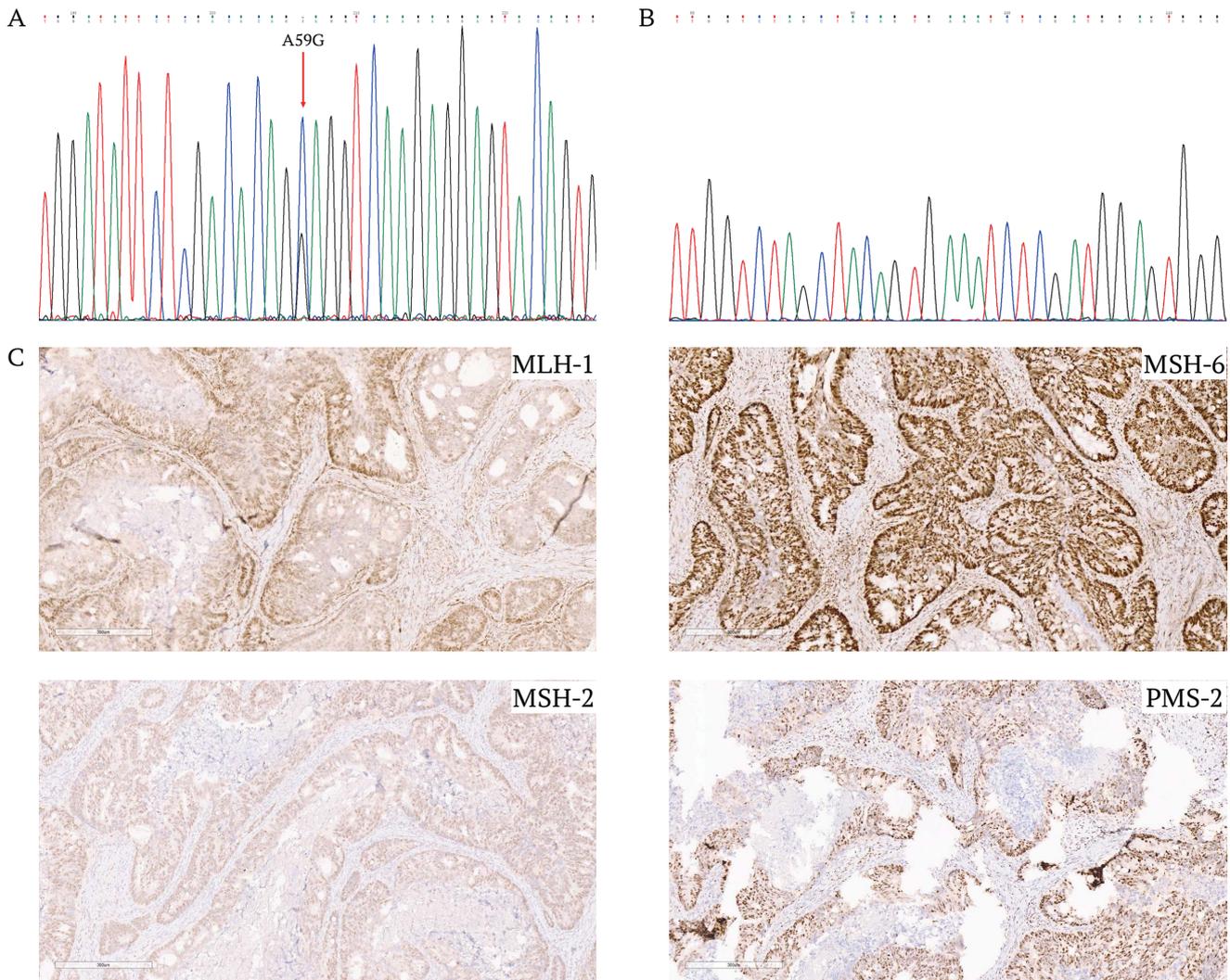
брюшины и большого сальника без динамики. Общая выживаемость составила 15 месяцев, безрецидивная выживаемость – 7 месяцев. Назначена терапия по режиму de Gramont модифицированный: лейковорин 400 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки), очередной курс на 15 день, либо капецитабин 2000–2500 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в 1–14 дни, очередной курс на 22-й день. Рекомендовано добавление к данному режиму таргетной терапии: бевацизумаб 5 мг/кг в/в каждые 2 недели либо 7,5 мг/кг в/в каждые 3 недели с контролем после 4 курсов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотренные клинические случаи объединяет развитие злокачественного новообразования толстой кишки в возрастном интервале 60–70 лет и осложненное течение опухолевого процесса (кишечная непроходимость, паратуморозный абсцесс), наличие регионарных и отдаленных метастазов (печень, головной мозг) на фоне умеренно дифференцированной аденокарциномы (low-grade, G2). В условиях агрессивного течения заболевания возможности применения таргетной анти-EGFR терапии и иммунотерапии были ограничены генетическими особенностями опухолей: наличием редких мутаций в гене *KRAS*: A146V, A59G и микросателлитной стабильностью. Подобные мутации в гене *KRAS* определяют биологическое и клиническое поведение опухоли, прогноз и трудности лечения вследствие резистентности к ингибиторам EGFR [8].

Молекулярные механизмы конституционной активации белка *KRAS* уникальны для каждой мутации и реализуются не только посредством обхода регуляции включения/выключения в цикле ГДФ-*KRAS*/ГТФ-*KRAS* (гуанозиндифосфат, гуанозинтрифосфат) [9], но и с помощью других сложных белок-белковых взаимодействий. Понимание реализации мутаций *KRAS* дало толчок для разработки новых специфичных для них ингибиторов. Так, например, FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) одобрило ковалентный ингибитор AMG510 (соторасиб) для опухолей *KRAS* G12C [6], а также селективный для опухолей *KRAS* G12D нековалентный ингибитор MRTX1133 [7]. Для преодоления быстро развивающейся резистентности к монотерапии ингибиторами *KRAS* подбирают схемы комбинированной терапии [10].

Остается менее изученным молекулярный портрет опухолей с редкими мутациями *KRAS*. В данной работе описаны два случая с установленным диагнозом КРР, которые характеризовались микросателлитной стабильностью, спорадическими мутациями A146V и A59G в 4-м и 3-м экзонах гена *KRAS*, отсутствием мутации в V600 *BRAF*.



**РИС. 2.** Молекулярный профиль рака слепой кишки T4aN2aM1, умеренно дифференцированной аденокарциномы (low-grade, G2) и метастаза в головном мозге у мужчины 62 лет. Секвенирование на генетическом анализаторе Applied Biosystems® 3500 (Thermo Scientific, USA). Иммуногистохимический анализ с помощью панели VENTANA MMR RxDx Panel (Roche Diagnostics GmbH, Germany)

A. Сиквенсы участков *KRAS*, мутация A59G (стрелка).

B. Сиквенсы участка *BRAF* демонстрируют отсутствие мутации в V600.

C. Окраска белков MMR-панели визуализирует экспрессию по интактному типу (MSS)

**FIG. 2.** Molecular profile of cecal cancer T4aN2aM1, moderately differentiated adenocarcinoma (low-grade, G2) and brain metastasis in a 62-year-old man. Sequencing on an Applied Biosystems® 3500 genetic analyzer (Thermo Scientific, USA). Immunohistochemical analysis with the VENTANA MMR RxDx Panel (Roche Diagnostics GmbH, Germany)

A. *KRAS* region sequences, A59G mutation (arrow).

B. Sequences of the *BRAF* region show no mutation in V600.

C. MMR panel protein staining visualizes intact type expression (MSS)

Идентифицированные генетические варианты относят к редким aberrациям, их статус патогенности обсуждается.

Частота мутации *KRAS* A146V составляет около 0,12% случаев во всех спорадических злокачественных новообразованиях, при этом наибольшая распространенность зафиксирована для KPP и немелкоклеточного рака легкого. В нашей практике тестирования

случаев KPP ( $n = 2103$ ) доля замен в сайте A146 составила 1,8% (частота A146V – 0,48%), что ниже 8%, установленных для KPP по данным веб-платформы для анализа крупномасштабных геномных исследований (The cBioPortal for Cancer Genomics, cBioPortal.org)<sup>1</sup>.

Согласно литературным данным, опухоли с мутацией *KRAS* A146V представляют собой отдельную

<sup>1</sup> cBioPortal: Colorectal Cancer (MSK, Gastroenterology 2020). Targeted sequencing of 471 unresectable colorectal tumor/normal pairs via MSK-IMPACT. PubMed. [https://www.cbioportal.org/study/summary?id=crc\\_apc\\_impact\\_2020](https://www.cbioportal.org/study/summary?id=crc_apc_impact_2020) (дата обращения: 25.11.2022)

молекулярную подгруппу КРР с худшими клиническими исходами. В многоцентровом проспективном исследовании, включавшем случаи КРР с исходно нерезектабельными метастазами в печени ( $n = 419$ ), у пациентов с мутацией *KRAS* A146 наблюдали более высокие уровни циркулирующей опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в плазме, ассоциированные с высокой опухолевой нагрузкой, по сравнению с пациентами с мутацией *KRAS* G12. Более того, носители мутации A146 показали меньшую общую выживаемость (медиана 10,7 vs 26,4 месяца; отношение рисков = 2,5;  $p = 0,003$ ) [11].

Для редких мутаций, таких как A59G, определить клиническую роль сложнее вследствие трудности набора репрезентативной выборки пациентов. В нашем исследовании на 2103 случая КРР мутации в 59-м кодоне встречались чрезвычайно редко – лишь два случая, в одном A59G, другом A59E. С помощью моделирования и кластерного анализа ряд авторов продемонстрировали, что мутация A59G, локализованная в домене переключателя *KRAS*, оказывает существенное влияние на структурную гибкость,

### ВКЛАД АВТОРОВ

О.И. Кит внес основной вклад в разработку концепции статьи, Н.Н. Тимошкина подготовила текст, Д.Ю. Гвалдин провел генотипирование, принимал участие в подготовке текста. Н.В. Солдаткина, Ю.А. Геворкян участвовали в лечении пациентов и описании клинического наблюдения. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

### Соблюдение этических норм

Заявление о согласии. Оба пациента дали согласие на публикацию представленной выше статьи «Клинические случаи метастатического колоректального рака, ассоциированные с мутациями A146V, A59G гена *KRAS*» в журнале «Сеченовский вестник».

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hofmann M.H., Gerlach D., Misale S., et al. Expanding the reach of precision oncology by drugging all *KRAS* mutants. *Cancer Discov.* 2022 Apr 1; 12(4): 924–937. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1331>. PMID: 35046095
- Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. *Колопроктология.* 2021; 20(2): 42–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>. EDN: OUYFX / Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Koloproktologia.* 2021; 20(2): 42–49 (In Russian). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>. EDN: OUYFX
- Giapanou I., Pintzas A. RAS and BRAF in the foreground for non-small cell lung cancer and colorectal cancer: Similarities and main differences for prognosis and therapies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Feb; 146: 102859. Epub 2019 Dec 17. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.102859>. PMID: 31927392
- Zhu C., Guan X., Zhang X., et al. Targeting *KRAS* mutant cancers: from druggable therapy to drug resistance. *ol Cancer.* 2022 Aug 4; 21(1): 159. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01629-2>. PMID: 35922812

внутреннюю динамику и профили свободной энергии фермента. Все эти конформационные изменения должны приводить к ослаблению связывания гуанозиндифосфата с *KRAS* по сравнению с диким типом [12, 13]. В итоге опухоли с мутацией A59G, очевидно, будут демонстрировать активацию *KRAS* и, как следствие, худший клинический прогноз.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с КРР, несущие редкие мутации A146V и A59G, демонстрируют более агрессивное поведение опухоли, по отношению к которой имеются ограничения в использовании современных терапевтических средств.

Однако в будущем таким пациентам может помочь интенсивная таргетная терапия при включении в клинические исследования новых препаратов, специфичных к *KRAS* A146 и *KRAS* A59. Следует учесть, что стандартные тест-системы не способны обнаруживать данный тип мутаций, поэтому тестирование на A146 и A59 следует рекомендовать в рутинных диагностических исследованиях.

### AUTHORS CONTRIBUTIONS

Oleg I. Kit developed the concept of the article, Natalya N. Timoshkina prepared the text, Dmitriy Yu. Gvaldin conducted genotyping, participated in the preparation of the text. Natalya V. Soldatkina, Yuri A. Gevorkyan took part in the treatment of the patients and the description of clinical observation. All authors approved the final version of the publication.

### Compliance with ethical standards

Consent statement. Both patients have consented to the submission of the article “Case report of metastatic colorectal cancer associated with *KRAS* A146V and A59G mutations” to the Sechenov Medical Journal.

- Malumbres M., Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(6): 459–465. <https://doi.org/10.1038/nrc1097>
- Hong D.S., Fakih M.G., Strickler J.H., et al. *KRAS* inhibition with SotoRASib in advanced solid tumors. *Engl J Med.* 2020 Sep 24; 383(13): 1207–1217. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917239>. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32955176
- Wang X., Allen S., Blake J.F., et al. Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective *KRAS* inhibitor. *J Med Chem.* 2022 Feb 24; 65(4): 3123–3133. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01688> Epub 2021 Dec 10. PMID: 34889605
- Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А. и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2021; 2(2): 50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6> / Kit O.I., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., et al. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. *South Russian Journal of Cancer.* 2021; 2(2): 50–56 (In Russian). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

9. Araki M., Shima F., Yoshikawa Y., et al. Solution structure of the state 1 conformer of GTP-bound H-RAS Protein and distinct dynamic properties between the state 1 and state 2 conformers. *J Biol Chem.* 2011 Nov 11; 286(45): 39644–39653. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.227074>. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21930707
10. Zhu C., Guan X., Zhang X., et al. Targeting KRAS mutant cancers: from druggable therapy to drug resistance. *Mol Cancer.* 2022 Aug 4; 21(1): 159. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01629-2>. PMID: 35922812
11. Van't Erve I., Wesdorp N.J., Medina J.E., et al. KRAS A146 mutations are associated with distinct clinical behavior in patients with colorectal liver metastases. *JCO Precis Oncol.* 2021 Nov 17; 5: PO.21.00223. <https://doi.org/10.1200/PO.21.00223>. PMID: 3482059
12. Lu J., Bera A.K., Gondi S., Westover K.D. KRAS Switch Mutants D33E and A59G crystallize in the state 1 conformation. *Biochemistry.* 2018 Jan 23; 57(3): 324–333. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.7b00974>. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29235861
13. Zhao J., Wang L., Bao H., Chen J. Cluster analysis on conformational changes of the GDP/KRAS complex induced by A59G and D33E. *Chemical Physics Letters*, 16 October 2021; 781: 138995. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2021.138995>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Кит Олег Иванович**, д-р мед. наук, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

**Тимошкина Наталья Николаевна** , канд. биол. наук, заведующая лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>

**Гвалдин Дмитрий Юрьевич**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8633-2660>

**Солдаткина Наталья Васильевна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>

**Геворкян Юрий Артушевич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>

**Oleg I. Kit**, Dr. of Sci. (Medicine), Academician of the RAS, General Director of National Medical Research Centre for Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

**Natalya N. Timoshkina** , Cand. of Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Center for Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>

**Dmitriy Yu. Gvaldin**, Cand. of Sci. (Biology), Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, National Medical Research Center for Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8633-2660>

**Natalya V. Soldatkina**, Dr. of Sci. (Medicine), Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology No. 2, National Medical Research Center for Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>

**Yuri A. Gevorkyan**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology No. 2, National Medical Research Center for Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Клинический случай / Clinical case

УДК 617.541-006-089.168.1-06:616.541-001-089.844

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.57-66>

## Применение индивидуализированных 3D-имплантов в лечении обширных опухолей грудной стенки: клинические случаи

А.К. Валиев<sup>1,✉</sup>, П.В. Кононец<sup>1</sup>, Т.К. Харатишвили<sup>1</sup>, А.Г. Сальков<sup>1</sup>, Н.С. Петроченко<sup>1</sup>,  
А.Р. Шин<sup>1</sup>, А.В. Сытов<sup>1</sup>, О. Ефименко<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России

Каширское шоссе, д. 24, г. Москва, 115552, Россия

<sup>2</sup> ООО «ТИОС»

ул. Новаторов, д. 6, г. Москва, 119421, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

### Аннотация

3D-принтинг открыл новые возможности для разработки индивидуальных систем протезирования обширных дефектов грудной стенки после радикальных хирургических вмешательств по поводу злокачественных опухолей. Однако факторы риска неблагоприятного исхода таких операций до сих пор не определены.

**Описание случаев.** Мужчине 65 лет по поводу первичной хондросаркомы V ребра выполнена резекция трех ребер, пластика местными тканями, установлен индивидуальный 3D-имплант из титана на грудину и IV–VI ребра. За 26 мес. наблюдения жалоб нет, признаков рецидива не отмечено. Женщине 52 лет по поводу радиоиндуцированной саркомы мягких тканей грудной стенки, развившейся через 9 лет после облучения по поводу рака молочной железы, выполнена резекция четырех ребер и грудных мышц, установлен 3D-имплант из титана на грудину и II–V ребра. Операция осложнилась развитием краевого некроза лоскута мягких тканей, инфицированием эндопротеза, что привело к необходимости удаления металлоконструкции и пластики дефекта TRAM-лоскутом. Через 9 месяцев диагностирован местный рецидив опухоли.

**Обсуждение.** Фактором положительного исхода у мужчины необходимо отметить толстый слой подкожно-жировой клетчатки с мышечной тканью, за счет которого выполнена пластика, укрывшая дефект без натяжения. Обширная резекция грудных мышц у женщины создала дефицит тканей. Другим фактором неблагоприятного исхода можно рассматривать радиоиндуцированный характер саркомы. Необходимы дальнейшие исследования по улучшению стратегии отбора пациентов со злокачественными опухолями грудной стенки для проведения протезирования.

**Ключевые слова:** 3D-принтинг; индивидуальный имплант; аддитивные технологии; титановый имплант; хондросаркома ребра; радиоиндуцированная саркома мягких тканей

### Рубрики MeSH:

ГРУДНОЙ КЛЕТКИ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ДИАГНОСТИКА

ГРУДНОЙ КЛЕТКИ НОВООБРАЗОВАНИЯ – ХИРУРГИЯ

САРКОМА – ДИАГНОСТИКА

САРКОМА – ХИРУРГИЯ

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ – ХИРУРГИЯ

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ – МЕТОДЫ

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ – ОБОРУДОВАНИЕ

**Для цитирования:** Валиев А.К., Кононец П.В., Харатишвили Т.К., Сальков А.Г., Петроченко Н.С., Шин А.Р., Сытов А.В., Ефименко О. Применение индивидуализированных 3D-имплантов в лечении обширных опухолей грудной стенки: клинические случаи. Сеченовский вестник. 2023; 14(2): 57–66. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.57-66>

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Валиев Аслан Камрадинович**, д-р мед. наук, заведующий отделом общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Адрес:** Каширское шоссе, д. 24, г. Москва, 115522, Россия

**Тел.:** +7 (926) 142-87-05

**E-mail:** dsion@rambler.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

**Поступила:** 11.04.2023

**Принята:** 19.05.2023

**Дата публикации:** 07.07.2023

## Personalized 3D printed implants in the treatment of extensive chest wall tumors: clinical cases

Aslan K. Valiev<sup>1,✉</sup>, Pavel V. Kononets<sup>1</sup>, Taimuraz K. Kharatishvili<sup>1</sup>, Alexander G. Salkov<sup>1</sup>, Nikolay S. Petrochenko<sup>1</sup>, Alexander R. Shin<sup>1</sup>, Alexander V. Sytov<sup>1</sup>, Olga Efimenko<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

24, Kashirskoye highway, Moscow, 115522, Russia

<sup>2</sup> LLC "TIOS"

6, Novators str., Moscow, 119421, Russia

<sup>3</sup> Samara State Medical University

89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia

### Abstract

3D printing has opened new opportunities for the development of personalized systems for prosthetics of extensive chest wall defects after radical surgical interventions for malignant tumors. However, risk factors for an adverse outcome of such operations have not yet been identified.

**Clinical cases.** A 65-year-old man with primary chondrosarcoma of the V rib, underwent surgical resection of three ribs, plasty with local tissues, and an individual 3D printed titanium implant was installed on the sternum and IV-VI ribs. Follow up for 26 months showed no complaints or signs of recurrence. A 52-year-old woman with radiation-induced soft tissue sarcoma of the chest wall, that developed 9 years after radiation for breast cancer, underwent resection of four ribs and pectoral muscles and a 3D printed titanium implant was installed on the sternum and II-V ribs. The operation was complicated by the marginal necrosis of the soft tissue flap and infection of the endoprosthesis, which required removal of the metal structure and reconstruction using TRAM flap. After 9 months, a local recurrence of the tumor was diagnosed. **Discussion.** As a factor of a positive outcome in a man should be noted a thick layer of subcutaneous fat with muscle tissue, due to which plastic surgery was performed, covering the defect without tension. An extensive resection of the pectoral muscles in a woman created a tissue deficit. Another factor of an unfavorable outcome can be considered the radio-induced nature of the sarcoma. Further research is needed to improve the strategy for selecting patients with malignant tumors of the chest wall for prosthetics.

**Keywords:** 3D printing; individual implant; additive technologies; titanium implant; chondrosarcoma of the rib; radiation-induced soft tissue sarcoma

### MeSH terms:

THORACIC NEOPLASMS – DIAGNOSIS

THORACIC NEOPLASMS – SURGERY

SARCOMA – DIAGNOSIS

SARCOMA – SURGERY

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS – SURGERY

RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES – METHODS

RECONSTRUCTIVE SURGICAL PROCEDURES – INSTRUMENTATION

**For citation:** Valiev A.K., Kononets P.V., Kharatishvili T.K., Salkov A.G., Petrochenko N.S., Shin A.R., Sytov A.V., Efimenko O. Personalized 3D printed implants in the treatment of extensive chest wall tumors: clinical cases. *Sechenov Medical Journal*. 2023; 14(2): 57–66. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.2.57-66>

**CONTACT INFORMATION:**

**Aslan K. Valiev**, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Department of General Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Address:** 24, Kashirskoye highway, Moscow, 115522, Russia

**Tel.:** +7 (926) 142-87-05

**E-mail:** dsion@rambler.ru

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

**Received:** 11.04.2023

**Accepted:** 19.05.2023

**Date of publication:** 07.07.2023

**Список сокращений:**

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

На первичные опухоли грудной стенки приходится от 1 до 2% всех новообразований грудной клетки, при этом около 60% из них составляют злокачественные опухоли, которые примерно поровну представлены саркомами костей и саркомами мягких тканей [1].

Вторичное поражение ребер и грудины, в отличие от первичных опухолей, наблюдается в 2–4 раза чаще [2] и представлено метастазами рака молочной железы, легких, реже – предстательной железы, почек, щитовидной железы и яичников. Также, по данным литературы, описаны случаи радиоиндуцированных сарком, возникших после проведения лучевой терапии, затрагивающей область грудной стенки [3]. Такого рода злокачественные новообразования рассматриваются в контексте очень редких осложнений (частота около 0,01%) у пациентов, перенесших дистанционную лучевую терапию [4].

Резекции ребер и грудины по поводу их злокачественных опухолей требуют замещения дефектов. В мировой литературе первые упоминания о замещении дефектов грудной стенки различными синтетическими и алломатериалами датируются серединой XX в. Описаны случаи использования аутоотрансплантатов костей, пластин из синтетических материалов, различные комбинации подобных имплантов [5, 6].

Ранее использовавшиеся металлические системы фиксации ребер и грудины различных конфигураций не всегда показывали хорошие ортопедические результаты. Наиболее частыми осложнениями как в раннем, так и позднем послеоперационном периодах были нестабильность и поломка металлоконструкции.

Новые перспективы открыло применение индивидуальных систем протезирования дефектов грудной

стенки, изготовленных с помощью аддитивных технологий – 3D-принтинга – на основании антропометрических характеристик пациента [6–8]. Внедрение подобного индивидуализированного подхода в первую очередь позволяет решить ключевую проблему всех предшествующих вариантов реконструкции грудной стенки – печать выполняется на основании данных конкретного пациента, что позволяет эффективно заместить дефект. Возможности трехмерной печати позволяют использовать различные материалы для изготовления имплантов: титан, полиэфирэфиркетон, метилметакрилат [2, 9].

Исходы использования аддитивных технологий в протезировании дефектов грудной стенки после обширных резекций по поводу злокачественных опухолей значительно варьируют [5, 9, 10]. Нами представлены два случая замещения индивидуализированными 3D-имплантами обширных дефектов грудной стенки после ее резекции по поводу опухолевого поражения: в первом случае наблюдалось полное восстановление, во втором потребовалось удаление конструкции; разобраны возможные факторы риска неблагоприятного исхода.

**ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ**

**Случай 1. Мужчина 65 лет** обратился в сентябре 2020 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу безболезненного объемного уплотнения в левой половине грудной клетки. Образование впервые обнаружил в ноябре 2019 г., к врачу по месту жительства обратился только в июле 2020 г. в связи с его ростом, заподозрена злокачественная опухоль.

По данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ): из переднего

отрезка V ребра слева исходит опухолевое образование размером 11,2×6,9×8,0 см с массивным внекостным компонентом (рис. 1). Признаков локального поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов не обнаружено. Выполнена биопсия образования, по данным гистологического заключения выявлена хондросаркома Grade 2.

Установлен клинический диагноз: хондросаркома V ребра слева, T2G2N0M0, IB стадия. Из сопутствующих заболеваний отмечалась артериальная гипертензия II степени, хронический холецистит. Оценка по шкале функционального статуса – ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная кооперативная онкологическая группа) соответствовала 1 баллу<sup>1</sup>.

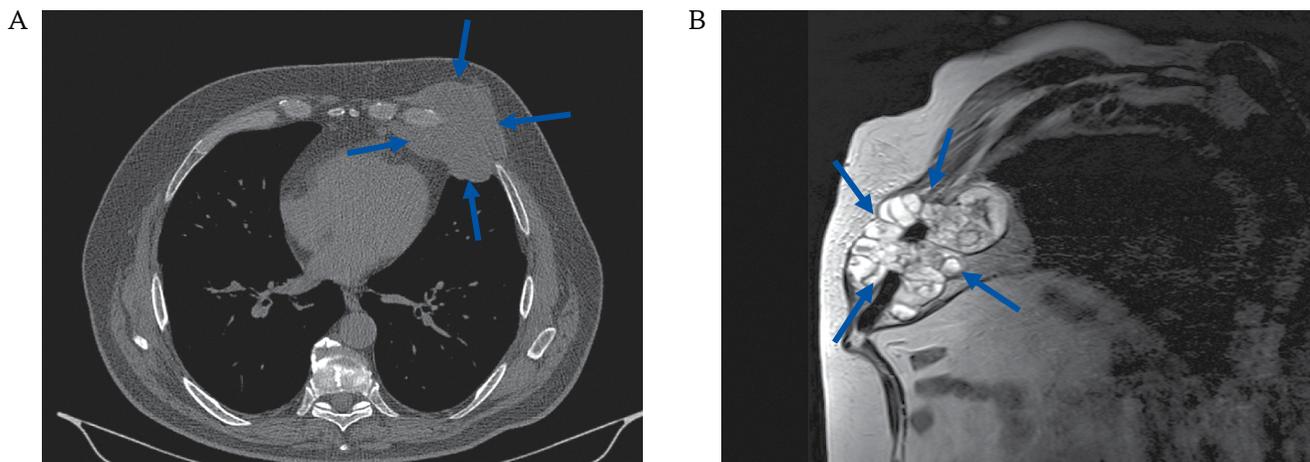
Проведено предоперационное планирование с участием мультидисциплинарной команды клиницистов, рентгенологов, патоморфологов и биоинженеров. Принято решение о выполнении расширенной резекции грудной стенки с реконструкцией дефекта индивидуализированным имплантом. На основании данных КТ смоделированы границы резекции и определен предполагаемый объем дефекта и импланта (рис. 2А, В), который изготовлен посредством использования 3D-принтера при сотрудничестве с ООО «ТИОС» (Российская Федерация). Благодаря тщательной подготовке и планированию

произведена анатомическая модель импланта из порошка титанового сплава.

В октябре 2020 г. выполнена резекция переднебоковых отрезков IV–VII ребер, установлен индивидуальный имплант (рис. 2С, D). В связи с наличием достаточного слоя подкожно-жировой клетчатки с мышечной тканью (большая грудная мышца), проведена пластика местными тканями, дефект укрыт надлежащим образом без натяжения. Для отграничения плевральной полости и предотвращения легочной грыжи подшита синтетическая пластина из полиэстера (Dacron®). Длительность выполнения операции составила 4,5 ч, объем кровопотери – 500 мл. Пациент экстубирован на операционном столе, в послеоперационном периоде осложнений не отмечалось, выполнялись пункции ложа эндопротеза, данных за инфекцию не получено, выписан на 15-е сутки.

За период наблюдения, который составил 26 месяцев, местного рецидива и прогрессирования не зафиксировано, жалоб на нарушение дыхания, скованность грудной клетки, боль, косметические дефекты – не отмечалось. Пациент ведет активную социальную жизнь.

**Случай 2. Женщина 52 лет** в 2012 г. получила комплексное лечение по поводу рака левой молочной



**РИС. 1.** Случай 1: данные визуальных методов исследования грудной клетки мужчины 65 лет с хондросаркомой V ребра слева T2G2N0M0, IB стадия (сентябрь 2020 г.).

А. Компьютерная томография грудной клетки, аксиальная проекция.

В. Магнитно-резонансная томография, сагиттальная проекция.

Из переднего отрезка V ребра слева исходит мягкотканное образование с крапчатыми оссификатами в структуре, с четким неровным контуром, размерами 11,2×6,9×8,0 см (стрелки). Образование выполняет выше и нижележащие межреберья, охватывает передний отрезок IV ребра и хрящевой отрезок VI ребра, без явных признаков их вовлечения в процесс.

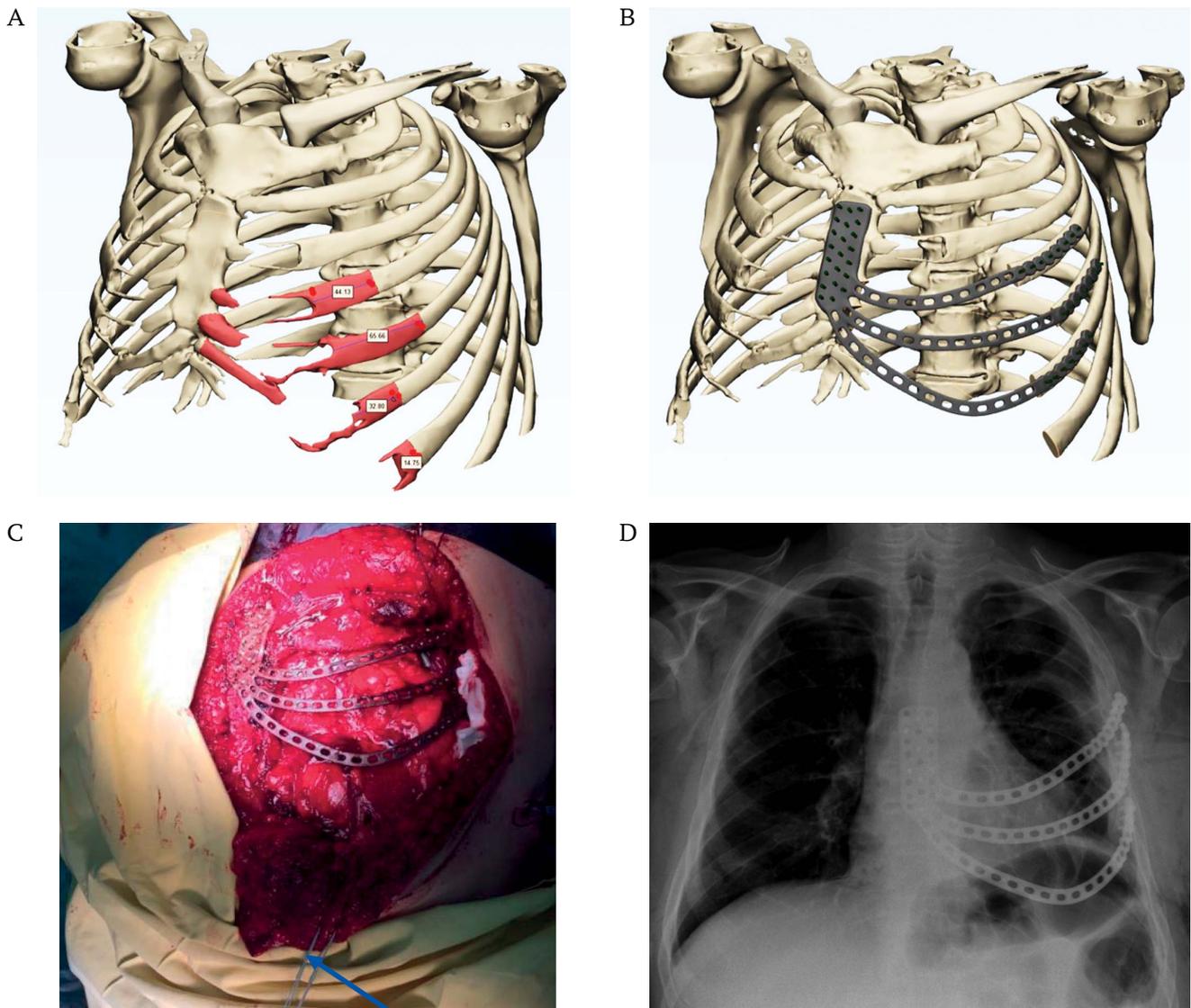
**FIG. 1.** Case 1: Visualization of the chest of a 65-year-old man with chondrosarcoma of the V rib on the left T2G2N0M0, stage IB (September 2020).

A. Computed tomography of the chest, axial plane.

B. Magnetic resonance imaging, sagittal plane.

From the anterior segment of the V rib on the left comes a soft tissue tumor with speckled ossificates in the structure, with a clear uneven contour, dimensions 11.2×6.9×8.0 cm (arrows). The tumor performs above and below intercostal spaces, covers anterior segment of the IV rib and cartilaginous segment of VI rib, without obvious signs their involvement in the process.

<sup>1</sup> Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/> Дата обращения: 12.10.2022.



**РИС. 2.** Случай 1. Индивидуальное протезирование дефекта грудной клетки мужчины 65 лет с хондросаркомой V ребра слева T2G2N0M0, IB стадия.

A. 3D-модель границ резекции. Планируется удаление передних и переднебоковых отрезков IV–VII ребер (отрезки обозначены красным).

B. Предполагаемый объем дефекта и модель будущего импланта с фиксацией к груди и IV–VII ребрам с помощью трех фланцев. Нижний фланец несет исключительную роль осевого нагрузочного перекрытия для более надежной фиксации.

C. Операция (октябрь 2020 г.): установка индивидуального импланта, подшивание левой прямой мышцы живота к нижнему фланцу (стрелка).

D. Обзорная рентгенография органов грудной клетки после операции (октябрь 2020 г.): вид импланта во фронтальной проекции.

**FIG. 2.** Case 1. Personalized chest defect prosthesis in a 65-year-old man with chondrosarcoma of the V rib on the left pT2G2N0M0, stage IB.

A. 3D model of resection margins. It is planned to remove the anterior and anterolateral segments of the IV–VII ribs (segments for resection are marked in red).

B. The estimated volume of the defect and the model of the future implant with fixation to the sternum and IV–VII ribs using three flanges. The lower flange has the exclusive role of axial load overlap for more reliable fixation.

C. Operation (October 2020): installation of an individual implant, suturing of the left rectus abdominis muscle to the lower flange (arrow).

D. Plain chest x-ray after surgery (October 2020): frontal plane of the implant.

железы, pT1N2M0, IIIA стадия. Выполнена секторальная резекция левой молочной железы с реконструкцией, 4 курса полихимиотерапии

(доксорубин и циклофосфамид), 12 курсов химиотерапии паклитакселом, курс дистанционной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 50 Грей.

Далее, до 2021 г., получала гормонотерапию анастрозолом и гозерелином.

В марте 2021 г. обнаружила болезненное образование в мягких тканях грудной стенки слева. Обратилась к онкологу по месту жительства. Выполнена КТ, обнаружена опухоль мягких тканей грудной клетки слева размером 8,6×12,0×4,0 см. Выполнена биопсия, на основании гистологического исследования установлен диагноз – саркома мягких тканей. Проведены 3 курса неoadъювантной полихимиотерапии по схеме А1: доксорубин и ифосфамид.

Для дальнейшего лечения направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». По результатам пересмотра гистологических препаратов обнаружена миксофибросаркома Grade 3. По данным КТ и МРТ от июня 2021 г.: в мягких тканях передней поверхности грудной стенки слева имеется объемное опухолевое образование, размеры которого составили 8,3×11,2×3,9 см, что свидетельствовало о стабилизации процесса согласно критериям RECIST 1.1.<sup>2</sup> (рис. 3). Признаков локального поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов не выявлено.

Установлен клинический диагноз: миксофибросаркома мягких тканей грудной стенки слева Т3G3N0M0, IIIB стадия. Состояние после трех курсов неoadъювантной полихимиотерапии, стабилизация

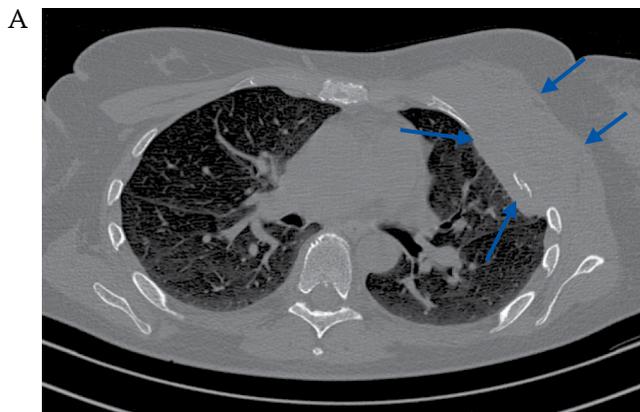
процесса. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II степени. ECOG 1.

Проведен консилиум в составе мультидисциплинарной команды клиницистов, рентгенологов, патоморфологов и биоинженеров. Рекомендовано удаление опухоли с резекцией грудной стенки и замещением дефекта 3D-имплантом (рис. 4А, В).

Аналогично случаю 1, из титанового порошка на 3D-принтере изготовлен индивидуализированный имплант.

В августе 2021 г. выполнена резекция переднебоковых отрезков I–IV ребер слева, большой и малой грудных мышц, одномоментно проведена реконструкция II–V ребер и части грудины, установлен индивидуальный имплант (рис. 4С, D). Плевральная полость ограничена с помощью синтетической пластины из полиэстера (Gelseal®). Время операции составило 7 часов, объем кровопотери – 800 мл.

Послеоперационный период осложнился краевым некрозом лоскута мягких тканей, инфицированием эндопротеза. Через 2 месяца выполнено повторное вмешательство с удалением металлоконструкции, пластикой дефекта TRAM-лоскутом (transverse rectus abdominis myocutaneous flap, кожно-мышечный лоскут прямой мышцы живота). Далее в течение 8 недель проводилась терапия аппаратом отрицательного давления с положительной динамикой заживления раны.



**РИС. 3.** Случай 2: данные визуальных методов исследования грудной клетки женщины 52 лет с миксофибросаркомой мягких тканей грудной стенки слева Т3G3N0M0, IIIB стадия (июнь 2021 г.).

А. Компьютерная томография грудной клетки, аксиальная проекция.

В. Магнитно-резонансная томография, аксиальная проекция.

В мягких тканях передней поверхности грудной стенки слева выявляется многоузловое образование размером 8,3×11,2×3,9 см, неравномерно накапливающее контрастный препарат, с нечетким неровным контуром, плохо дифференцирующееся от окружающих мягких тканей. Отмечается врастание опухоли во II–III ребра слева на всю толщину.

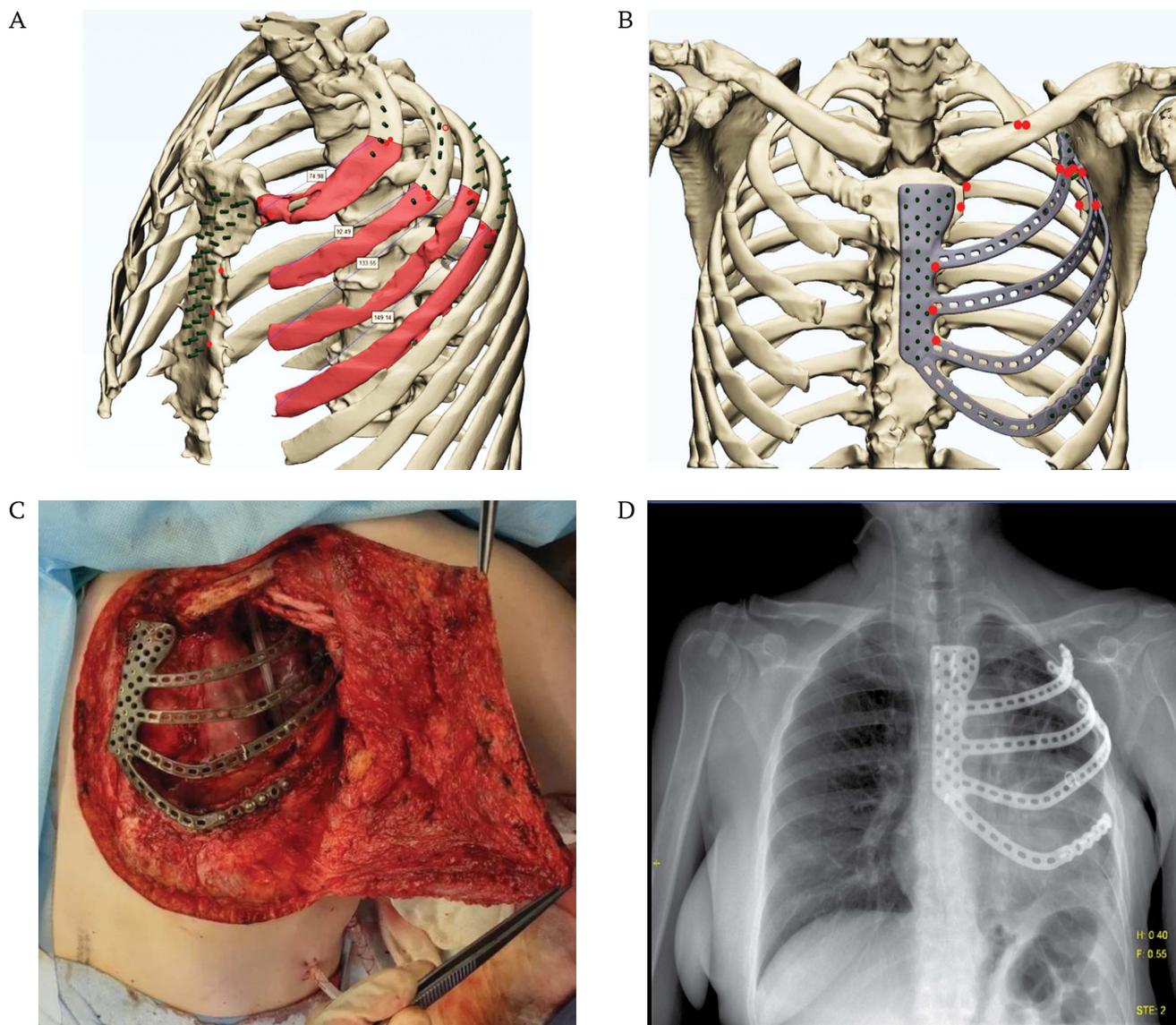
**FIG. 3.** Case 2: Chest imaging findings of a woman with soft tissue myxofibrosarcoma of the chest wall on the left T3G3N0M0 stage IIIB (June 2021).

А. Computed tomography of the chest, axial plane.

В. Magnetic resonance imaging, axial plane.

In the soft tissues of the anterior surface of the chest wall on the left, a multinodular formation measuring 8.3×11.2×3.9 cm is detected, unevenly accumulating a contrast agent, with a fuzzy uneven contour, poorly differentiated from the surrounding soft tissues. There is an ingrowth of the tumor in II–III ribs on the left for the entire thickness.

<sup>2</sup> New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026> / Дата обращения: 12.10.2022.



**РИС. 4.** Случай 2. Индивидуальное протезирование дефекта грудной клетки женщины 52 лет с миксофибросаркомой мягких тканей грудной стенки слева T3G3N0M0, IIIB стадия.

A. 3D-модель границ резекции. Планируется удаление передних и переднебоковых отрезков I–IV ребер слева.  
 B. Предполагаемый объем дефекта и модель будущего импланта с фиксацией к грудины и II–V ребрам с помощью четырех фланцев. Нижний фланец носит исключительную роль осевого нагрузочного перекрытия для более надежной фиксации.  
 C. Операция (август 2021 г.): установка индивидуального импланта, следующим этапом выполнена пластика дефекта местными тканями.  
 D. Обзорная рентгенография органов грудной клетки после операции (август 2021 г.): вид импланта во фронтальной проекции.

**FIG. 4.** Case 2. Personalized chest defect prosthesis in a 52-year-old woman with myxofibrosarcoma of the soft tissues of the chest wall on the left T3G3N0M0, stage IIIB.

A. 3D model of resection margins. It is planned to resect the anterior and anterolateral segments of the I–IV ribs on the left.  
 B. The estimated volume of the defect and the model of the future implant with fixation to the sternum and II–V ribs using four flanges. The lower flange has the exclusive role of axial load overlap for more reliable fixation.  
 C. Operation (August 2021): installation of a personalized implant, the next step was plastic surgery of the defect with local tissues.  
 D. Plain chest x-ray after surgery (August 2021): frontal plane of the implant.

На 9-м месяце наблюдения диагностирован местный рецидив опухоли, по поводу которого проведен курс протонной терапии и достигнута положительная динамика в виде уменьшения опухолевых узлов. На конец периода наблюдения за пациенткой

(16 месяцев от даты резекции ребер): состояние относительно удовлетворительное, жалоб на одышку и боль не отмечает. Имеется диастаз раны в области проведения лучевой терапии. Проводится химиотерапия пазопанибом, достигнута стабилизация процесса.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Злокачественные опухоли грудной стенки являются редкой патологией и характеризуются неблагоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость составляет около 60% [2]. Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в химиотерапии опухолей, радикальное хирургическое вмешательство остается основным компонентом комбинированного лечения при большинстве злокачественных опухолей грудной стенки [2, 10]. При хирургическом удалении обширных опухолевых очагов на грудной стенке, как правило, требуется замещение образовавшегося дефекта. Из-за отсутствия в настоящее время клинических рекомендаций по выбору варианта реконструкции способ замещения определяется в каждом центре индивидуально [10]. При изготовлении индивидуального импланта в большинстве случаев используется титановый сплав, который ввиду высокой прочности и ригидности обеспечивает надлежащий уровень каркасности грудной стенки и не нарушает биомеханику дыхания [6, 9, 10].

Компьютерные технологии обладают рядом преимуществ по сравнению с используемыми стандартными методами реконструкции, при этом точное определение границ резекции на предоперационном этапе планирования и анатомическое соответствие применяемого импланта дефекту в значительной степени обуславливают уменьшение длительности выполнения операции и койко-дня. Однако до сих пор не определены факторы риска неблагоприятного исхода таких операций [8].

В нашем первом случае мужчине 65 лет по поводу первичной злокачественной хондросаркомы V ребра выполнена резекция грудной стенки и установлен индивидуальный титановый имплант. Получен положительный исход: имплант прижился, безрецидивная выживаемость составила 26 мес. на время описания наблюдения. Вероятными положительными факторами в этом случае следует отметить Grade 1 опухоли, выполнение пластики местными тканями за счет имеющегося толстого слоя подкожно-жировой клетчатки с мышечной тканью, которые позволили укрыть дефект надлежащим образом без натяжения.

Во втором случае женщине 52 лет с радиоиндуцированной саркомой мягких тканей с вовлечением ребер выполнена резекция переднебоковых отрезков I–IV ребер, большой и малой грудных

мышц и установлен индивидуальный титановый имплант. В послеоперационном периоде возник краевой некроз, инфицирование эндопротеза, что в дальнейшем привело к необходимости удаления импланта. В качестве вероятного фактора риска такого исхода мы рассматриваем необходимость обширной резекции большой грудной мышцы, что создало дефицит тканей, и проведение курса дистанционной лучевой терапии по поводу рака молочной железы за несколько лет до манифестации опухоли. Лучевая терапия сопровождается повреждением эндотелия сосудов, что в поздние сроки приводит к коллапсу капилляров, утолщению базальной мембраны, фиброзу, рубцеванию и в итоге – снижению трофики тканей [11]. Необходимо отметить, что для радиоиндуцированных сарком мягких тканей отмечен более высокий риск рецидива [12], и у представленной пациентки он развился через 9 мес. после операции.

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют, что внедрение в клиническую практику 3D-визуализации, компьютерного моделирования и аддитивных технологий позволяет улучшить функциональные, ортопедические и косметические результаты лечения опухолей грудной стенки. В качестве дальнейшего развития аддитивных технологий в онкоортопедии рассматривается применение подвижных систем фиксации имплантов и динамических составляющих тела эндопротеза. В настоящее время в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» проводится клиническая апробация по применению индивидуальных 3D-имплантов при реконструкции грудной стенки у взрослых пациентов с наличием опухолевых поражений грудной стенки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аддитивные технологии, уже активно применяющиеся в онкоортопедии, позволяют создавать и моделировать с использованием компьютерных технологий и 3D-принтинга анатомически адаптируемые импланты, обладающие достаточным запасом прочности, эргономичным дизайном и надежными способами фиксации. Представленные клинические случаи говорят о необходимости дальнейшего совершенствования стратегии отбора пациентов со злокачественными опухолями грудной стенки для улучшения онкологических и функциональных исходов.

**ВКЛАД АВТОРОВ**

А.К. Валиев внес основной вклад в разработку концепции статьи, подготовил текст и согласен принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. П.В. Кононец, Т.К. Харатишвили участвовали в разработке концепции статьи и подготовке текста. А.Г. Сальков, Н.С. Петроченко, А.Р. Шин, А.В. Сытов принимали активное участие в лечении пациентов, подготовке материалов и описании клинического наблюдения. О. Ефименко руководила всеми аспектами моделирования и подготовки имплантов. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

**Соблюдение этических норм**

Заявление о согласии. Оба пациента дали согласие на публикацию представленной выше статьи «Применение индивидуализированных 3D-имплантов в лечении обширных опухолей грудной стенки: клинические случаи» в журнале «Сеченовский вестник».

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Cipriano A., Burfeind W. Jr. Management of primary soft tissue tumors of the chest wall. *Thorac Surg Clin.* 2017 May; 27(2): 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2017.01.007>. PMID: 28363368
2. Gonfotti A., Salvicchi A., Voltolini L. Chest-wall tumors and surgical techniques: State-of-the-art and our institutional experience. *J Clin Med.* 2022 Sep 20; 11(19): 5516. <https://doi.org/10.3390/jcm11195516>. PMID: 36233384
3. Noh J.M., Huh S.J., Choi D.H., et al. Two cases of post-radiation sarcoma after breast cancer treatment. *J Breast Cancer.* 2012 Sep; 15(3): 364–370. <https://doi.org/10.4048/jbc.2012.15.3.364>. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23091552
4. Snow A., Ring A., Struycken L., et al. Incidence of radiation induced sarcoma attributable to radiotherapy in adults: A retrospective cohort study in the SEER cancer registries across 17 primary tumor sites. *Cancer Epidemiol.* 2021 Feb; 70: 101857. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101857>. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33249363
5. Prisciandaro E., Hustache-Castaing R., Michot A., et al. Chest wall resection and reconstruction for primary and metastatic sarcomas: an 11-year retrospective cohort study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021 May 10; 32(5): 744–752. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivab003>. PMID: 33532842
6. Leonardi B., Carlucci A., Noro A., et al. Three-Dimensional printed models for preoperative planning and surgical treatment of chest wall disease: A systematic review. *Technologies.* 2021; 9(4): 97. <https://doi.org/10.3390/technologies9040097>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Валиев Аслан Камрадинович**<sup>✉</sup>, д-р мед. наук, заведующий отделом общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>

**Кононец Павел Вячеславович**, д-р мед. наук, директор научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

**AUTHORS CONTRIBUTIONS**

Aslan K. Valiev developed the main concept of the article, wrote the text, approved the final version and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Pavel V. Kononets, Teimuraz K. Kharatishvili participated in the development of the concept of the article and the preparation of the text. Alexander G. Salkov, Nikolay S. Petrochenko, Alexander R. Shin, Alexander V. Sytov took an active part in the treatment of the patients, preparation of materials and description of the clinical cases. Olga Efimenko supervised all aspects of modeling and preparation of implants. All authors approved the final version of the publication.

**Compliance with ethical standards**

Consent statement. Both patients have consented to the submission of this “Personalized 3D printed implants in the treatment of extensive chest wall tumors: clinical cases” in the “Sechenov Medical Journal”.

7. Pontiki A.A., Natarajan S., Parker F.N.H., et al. Chest wall reconstruction using 3-Dimensional printing: functional and mechanical results. *Ann Thorac Surg.* 2022 Sep; 114(3): 979–988. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.07.103>. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34555374
8. Smelt J., Pontiki A., Jahangiri M., et al. Three-Dimensional printing for chest wall reconstruction in thoracic surgery: building on experience. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Jun; 68(4): 352–356. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678611>. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30736084
9. Xu S., Dou Y., Zhao G., et al. Autologous ilium graft combination with Y-shaped titanium plate fixation for chest wall reconstruction after resection of primary sternal tumors—a clinical study from three institutions. *Transl Cancer Res.* 2020 Feb; 9(2): 930–936. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.12.36>. PMID: 35117438
10. Wang L., Yan X., Zhao J., et al. Expert consensus on resection of chest wall tumors and chest wall reconstruction. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Nov; 10(11): 4057–4083. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-935>. PMID: 35004239
11. Wijerathne H., Langston J.C., Yang Q., et al. Mechanisms of radiation-induced endothelium damage: Emerging models and technologies. *Radiother Oncol.* 2021 May; 158: 21–32. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.007>. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33581220
12. Riad S., Biau D., Holt G.E., et al. The clinical and functional outcome for patients with radiation-induced soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2012 May 15; 118(10): 2682–2692. <https://doi.org/10.1002/cncr.26543>. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21989796

**Aslan K. Valiev**<sup>✉</sup>, Dr. of Sci. (Medicine), Head of the Department of General Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>

**Pavel V. Kononets**, Dr. of Sci. (Medicine), Director of the Research Clinical Institute of Oncology named after N.N. Trapeznikov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

**Харатишвили Таймураз Кобаевич**, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8135-4841>

**Сальков Александр Геннадьевич**, врач-онколог отдела общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0400-3331>

**Петроченко Николай Сергеевич**, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>

**Шин Александр Родионович**, канд. мед. наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3595-3472>

**Сытов Александр Викторович**, канд. мед. наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>

**Ефименко Ольга**, технический директор ООО «ТИОС»; начальник отдела моделирования НИИ Бионики и персонализированной медицины ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3635-4380>

**Teimuraz K. Kharatishvili**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher, Department of General Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8135-4841>

**Alexander G. Salkov**, Oncologist, Department of Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0400-3331>

**Nikolay S. Petrochenko**, Cand. of Sci. (Medicine), Researcher, Department of General Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8814-8381>

**Alexander R. Shin**, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3595-3472>

**Alexander V. Sytov**, Cand. of Sci. (Medicine), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>

**Olga Efimenko**, Technical Director, LLC "TIOS"; Head of the Modeling Department, Research Institute of Bionics and Personalized Medicine, Samara State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3635-4380>



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
(Сеченовский Университет)