

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-1-116-120>

Рефераты иностранных публикаций

Ахаладзе Г.Г., Ахаладзе Д.Г.

Abstracts of foreign publications

Akhaladze G.G., Akhaladze D.G.

*Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2021; 165: 103436.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103436>*

The tumor-agnostic treatment for patients with solid tumors: a position paper on behalf of the AIOM-SIAPEC/IAP-SIBioC-SIF Italian Scientific Societies

Опухоль-агностическая терапия у пациентов с солидными опухолями: позиция экспертов

Итальянских научных обществ AIOM-SIAPEC/IAP-SIBioC-SIF

Russo A., Incorvaia L., Malapelle U., Del Re M., Capoluongo E., Vincenzi B., Chiari R., Cortesi L., Danesi R., Florena A.M., Fontanini G., Gori S., Marchetti A., Normanno N., Pinto C., Sangiolo D., Silvestris N., Tagliaferri P., Tallini G., Cinieri S., Beretta G.D.

Выявление мутаций в опухолевых клетках существенно увеличивает возможности эффективного лечения. Привычное изучение морфологических и гистологических особенностей опухоли дополняют исследованием ее молекулярного профиля. Уже одобрены первые “опухоль-агностические” (опухоль-независимые) препараты, противоопухолевый механизм действия которых не зависит от гистологической характеристики и направлен на предположительно исправимые генные изменения. Эта новая парадигма “мутационной онкологии” обладает лечебно-диагностическим потенциалом и может существенно повлиять на сценарий лечения онкологических больных. Однако необходимо обратить внимание на ряд критически важных аспектов. Для успеха новой терапевтической стратегии необходимо проявлять аккуратность, соблюдать однородность исследования генома, учитывать экономическую целесообразность и тщательно систематизировать полученные результаты. Соблюдение этих условий обеспечит внедрение этой модели в клиническую практику. В статье представлена позиция экспертов, анализирующих новые агностические биомаркеры, существующие диагностические технологии, современные возмож-

ности опухоль-агностических препаратов и показания к их применению.

*Front. Oncol. 2021; 11: 768009.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.768009>*

Biliary tract cancers: treatment updates and future directions in the era of precision medicine and immuno-oncology

Опухоли билиарного тракта: новые подходы к лечению и будущие направления в эпоху прецизионной медицины и иммуноонкологии

Manne A., Woods E., Tsung A., Mittra A.

Небольшая эффективность системной химиотерапии при опухолях желчных протоков (ОЖП) в значительной мере объясняется ограниченным выбором препаратов. Достижения прецизионной (точной) медицины последних лет, обеспечившие доступность такой диагностической технологии, как секвенирование нового поколения (СНП), позволили выявлять мутации клеток ОЖП, доступные для таргетной терапии, а также маркеры их мутаций в крови. Генетические повреждения опухолевых клеток стали мишенью для лечебного воздействия. Установлены такие новые молекулярные признаки ОЖП, как эпигенетические изменения (метилирование и гистонная модификация), не-ДНК маркеры, матричная РНК, микро-РНК и длинная некодирующая РНК. Стало возможным определять эти маркеры не только в клетках опухоли, полученных при тонкоигольной и браш-биопсии, но и в таких биологических жидкостях, как кровь, моча и желчь. Возросшая доступность тестов позволяет врачам увеличить эффективность диагностики и скрининга ОЖП, а также прогнозирования ответа опухоли на химиотерапию. В настоящее время для ОЖП одобрено немало таргетных препаратов и только лишь один класс иммунотерапевтических агентов — ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ). Надежду на успех вселяет выявление таких мишеней, как рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста

(VEGFR), рецептор эпидермального фактора роста человека (HER2), рецептор протеинкиназы и гена DKK1, разработка новых препаратов (futabatinib, derazantinib и erdafitinib) для таких хорошо изученных мишеней, как рецепторы фактора роста фибробластов (FGFRs), а также ингибиторов ИКТ (durvalumab и tremelimumab). На улучшение результатов лечения ОЖП должны повлиять и такие новые иммунотерапевтические средства, как биспецифические антитела (bintrafusp alfa), ингибиторы аргиназы, вакцины, препараты клеточной терапии (Т-лимфоциты с химерными антигенными рецепторами, или CAR-T, естественные Т-киллеры, инфильтрирующие опухоль лимфоциты).

*J. Gastrointest. Oncol. 2017; 8 (3): 430–440.
<https://doi.org/10.21037/jgo.2017.05.04>*

Current biologics for treatment of biliary tract cancers

Современные биопрепараты в лечении опухолей билиарного тракта

Zhao D.Y., Lim K.H.

Опухоли билиарного тракта (ОБТ) — это большая группа злокачественных опухолей, развивающихся из эпителия желчных протоков. ОБТ обычно классифицируют по анатомическому расположению, выделяя внутривнутрипеченочную холангиокарциному (ХК), внепеченочную ХК, рак желчного пузыря (РЖП). Полное иссечение, особенно на ранних стадиях болезни, является основным методом лечения. К сожалению, большинство пациентов поступает на стадии развития метастазов, когда единственным вариантом лечения остается системная химиотерапия. Однако эффективность препаратов для лечения ОБТ недостаточна, что ведет к неблагоприятному исходу. Существует острая необходимость в глубоком осмыслении биологических особенностей этой болезни, в разработке более эффективных средств терапии для улучшения клинических результатов лечения. Методы секвенирования нового поколения (NGS) позволили детализировать картину молекулярного профиля ОБТ. Установлено, что варианты ОБТ сильно отличаются по молекулярному составу. Внутривнутрипеченочная ХК обычно содержит FGFR2 совпадения и мутации IDH 1 и 2, тогда как внепеченочная ХК и РЖП несут мутации в EGFR, HER2 и MAPK сигнальном пути. В свете новых знаний стали проводить клинические исследования, ориентированные на биомаркеры. Они позволяют выявить пациентов с большей вероятностью ответа опухоли на специальное лечение. С фармацевтического конвейера сегодня сходят перспективные таргетные препараты. Объектами их воздействия являются новые молекулярные мишени, выявляемые при исследовании генетических особенностей ОБТ.

*Cancers (Basel). 2021; 13 (5): 1057.
<https://doi.org/10.3390/cancers13051057>*

Clinical benefits of conversion surgery for unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma: a single-institution, retrospective analysis

Клинические преимущества конверсионной хирургии нерезектабельной протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: одноцентровое ретроспективное исследование

Mataki Y., Kurahara H., Idichi T., Tanoue K., Hozaka Y., Kawasaki Y., Iino S., Maemura K., Shinchi H., Ohtsuka T.

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАПЖ) отличается плохим прогнозом. Конверсионная хирургия (КХ) позволяет улучшить прогноз лечения пациентов с нерезектабельной (НР) ПАПЖ. В ретроспективном исследовании анализировали результаты применения КХ у 20 из 398 пациентов с НРПАПЖ (5,1%) в 2006–2017 гг. Сравнили общую выживаемость (ОВ) после КХ с аналогичным показателем при резектабельной (Р), погранично-резектабельной (ПР), нерезектабельной местнораспространенной (НР-МР) и нерезектабельной ПАПЖ с отдаленными метастазами (НР-М). Установлено, что выживаемость пациентов группы КХ выгодно отличалась от больных Р, ПР, НР-МР и НР-М ПАПЖ (73,7, 32,7, 22,7, 15,7 и 8,8 мес). Кроме того, при многофакторном анализе было установлено, что частичный и полный ответ на химио-радиотерапию при оценке по системе RECIST были статистически значимыми прогностическими факторами для ОВ пациентов, перенесших КХ ($p = 0,004$ и $0,03$). Исследование подтверждает значение мультидисциплинарного подхода к лечению, включающему КХ, у больных НРПАПЖ.

*Ann. Surg. Oncol. 2022; 29 (13): 8436–8445.
<https://doi.org/10.1245/s10434-022-12495-z>*

Hepatectomy is beneficial in select patients with multiple hepatocellular carcinomas

Резекция печени оправдана у отдельных пациентов с множественной гепатоцеллюлярной карциномой

Orimo T., Kamiyama T., Kakisaka T., Nagatsu A., Asahi Y., Aiyama T., Kamachi H., Taketomi A.

Солитарную гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) считают практически бесспорным показанием к резекции печени (РП) независимо от размера. Показания к РП при множественной ГЦК не отличаются подобной определенностью. Стадии ГЦК (0, А и В) у больных, подвергшихся РП, определяли в соответствии с Барселонской

классификацией (BCLC). Стадию А подразделяли на А1 (опухоль <5 см или ≤3 опухоли ≤3 см), А2 (опухоль 5–10 см), А3 (опухоль ≥10 см), стадию В — на В1 (2–3 опухоли >3 см) и В2 (≥4 опухоли). Анализировали результаты лечения 1088 пациентов. У 88 была стадия 0, у 750 — стадия А (А1 = 485; А2 = 190; А3 = 75) и у 250 — стадия В (В1 = 166; В2 = 84). Показатели пятилетней общей выживаемости (ОВ) пациентов со стадиями 0, А1, А2, А3, В1 и В2 составили 70,4, 74,2, 63,8, 47,7, 47,5 и 31,9% ($p < 0,0001$). Достоверные различия ОВ были обнаружены между стадиями А1 и А2 ($p = 0,0118$), А2 и А3 ($p = 0,0013$), В1 и В2 ($p = 0,0050$), но не установлены между стадиями А3 и В1 ($p = 0,4742$). При многофакторном анализе у пациентов со стадией В1 цирроз печени класса В по Child–Pugh был единственным независимым прогностическим фактором результата ОВ. Показанием к РП при множественной ГЦК является выявление ≤3 опухолей у пациентов без цирроза печени и с циррозом класса А, поскольку отдаленные результаты лечения соответствуют результатам лечения при солитарной ГЦК.

Cancers (Basel). 2021; 13 (8): 1818.

<https://doi.org/10.3390/cancers13081818>

Radical resection for locally advanced pancreatic cancers in the era of new neoadjuvant therapy — arterial resection, arterial divestment and total pancreatectomy

Радикальная резекция при местнораспространенном раке поджелудочной железы в эпоху новой неoadьювантной терапии — резекция артерий, препарирование артерий и панкреатэктомия

Inoue Y., Oba A., Ono Y., Sato T., Ito H., Takahashi Y.

Агрессивную артериальную резекцию и “тотальную” панкреатэктомию (ТП) при хирургическом лечении больных местнораспространенным раком поджелудочной железы (МРРПЖ) долгое время не поддерживали ввиду большой летальности и неудовлетворительных отдаленных результатов. Недавно внедренные режимы химиотерапии FOLFIRINOX и гемцитабин с наб-паклитакселом, вызывая ограничение качественного отбора пациентов для радикального хирургического лечения. Представлен анализ сообщений, посвященных резекции артерий и панкреатэктомии, предпринятых по поводу МРРПЖ, а также обсуждение обоснований такого весьма агрессивного подхода к лечению. Известны три варианта резекции артерий при МРРПЖ в зависимости от целевого сосуда. Резекцию печеночной артерии считают наименее трудоемкой. Варианты восстановления представлены со-

устьем “конец в конец”, сосудистым трансплантатом и транспозицией. Резекция чревного ствола, как правило, сопутствует выполнению дистальной резекции. При этом кровоснабжение печени сохраняется благодаря артериальной аркаде в области головки ПЖ. О резекции верхней брыжеечной артерии сообщают все чаще, хотя этот вариант резекции остается предметом дискуссии. Панкреатэктомию считают весьма эффективной операцией, позволяющей сбалансировать достоинства вмешательства — радикальность и безопасность. Таким образом, более агрессивная резекция ПЖ становится осуществимой благодаря неoadьювантной терапии. Дальнейшая техническая стандартизация и оптимизация стратегии неoadьювантной терапии являются обязательными для более широкого применения резекций ПЖ с резекцией сосудов.

Ann. Surg. 2022; 275 (1): 175–181.

<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003859>

Prognosis based definition of resectability in pancreatic cancer: a road map to new guidelines

Определение резектабельности при раке поджелудочной железы на основе прогноза: дорожная карта к новым рекомендациям

Oba A., Croce C., Hosokawa P., Meguid C., Torphy R.J., Al-Musawi M.H., Ahrendt S., Gleisner A., Schulick R.D., Del Chiaro M.

Цель — выявить дооперационные факторы прогноза выживаемости больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (ПАПЖ). В эпоху усовершенствованной системной химиотерапии при ПАПЖ большое значение в определении прогноза имеют биологические особенности опухоли и ответ на химиотерапию. При этом сохраняет актуальность совершенствование классификации резектабельности, равно как и учет исключительно анатомических особенностей. Анализировали информацию из Национальной базы данных больных ПАПЖ за 2010–2016 гг. Для установления исходных дооперационных факторов, влияющих на выживаемость, использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Окончательные модели исследования общей выживаемости (ОВ) прошли внутреннюю проверку и положены в основу построения номограммы. В исследование включили 7849 пациентов с ПАПЖ со средним периодом наблюдения 19 мес. Многофакторным анализом установлены факторы, влияющие на ОВ: уровень маркера СА 19-9, неoadьювантное лечение, размер опухоли, возраст, тип учреждения, шкала Charlson/Deyo, первичная локализация опухоли и пол пациента. Стадия Т4 не оказывала независимого влияния на ОВ. При распределении пациентов в 3 группы исследования использован

совокупный балл: пациенты с хорошим, промежуточным и плохим прогнозом. Сила предложенной модели подтверждена высокосignимым тестом рандомизации, тестом логарифмического ранга и простым отношением рисков; индекс конкордации составил 0,59. Новая номограмма, основанная исключительно на дооперационных переменных, может быть полезным инструментом для пациентов и врачей при выборе лечебной стратегии. Модель предлагает новую концепцию резектабельности, которая должна отражать биологию опухоли, тем самым частично преодолевая существующие критерии, которые в основном основаны на анатомических особенностях опухоли.

*Ann. Surg. Oncol. 2022; 29 (6): 3567–3576.
<https://doi.org/10.1245/s10434-022-11345-2>*

Hepatectomy with perioperative chemotherapy for multiple colorectal liver metastases is the available option for prolonged survival

Резекция печени с периоперационной химиотерапией при множественных метастазах колоректального рака является доступным вариантом увеличения выживаемости

Omichi K., Inoue Y., Mise Y., Oba A., Ono Y., Sato T., Ito H., Takahashi Y., Saiura A.

Резекция печени (РП) в сочетании с периоперационной химиотерапией является стандартом лечения пациентов с множественными метастазами колоректального рака (МКРР). При этом не выработана оптимальная хирургическая стратегия лечения при поздних стадиях МКРР. Также остается неясной эффективность двухэтапной резекции печени (ДРП) при множественных МКРР. Исследование посвящено сравнению результатов одноэтапной резекции печени (ОРП) и ДРП у пациентов с множественными МКРР. Центр располагает опытом лечения 742 пациентов, подвергшихся РП по поводу МКРР, подтвержденных гистологически. В исследование включены пациенты ($n = 106$), у которых выявлено 10 и более метастазов. Анализировали клинико-патологические характеристики и отдаленные результаты ОРП и ДРП. ОРП планировали 67 (63%) больным, ДРП — 39 (37%). Диагностическая лапаротомия выполнена 1 больному вместо ОРП и 2 пациентам вместо ДРП. Пяти (13%) пациентам из группы ДРП второй этап операции не выполнили. Кумулятивная трехлетняя общая выживаемость после ОРП составила 58,4%, после ДРП — 61,1% ($p = 0,746$). В когорте радикально оперированных кумулятивная однолетняя безрецидивная выживаемость составила 18,2% после ОРП и 17,9% после ДРП ($p = 0,640$). РП с периоперационной химиотерапией при ≥ 10 МКРР осуществима и эффективна. Для увеличе-

ния выживаемости пациентов, которым невозможно выполнить циторедуктивную ОРП, двухэтапная резекция является перспективным вариантом.

*Ann. Surg. Oncol. 2021; 28 (13): 8283–8294.
<https://doi.org/10.1245/s10434-021-10243-3>*

Details and outcomes of distal pancreatectomy with celiac axis resection preserving the left gastric arterial flow

Детали и результаты дистальной резекции поджелудочной железы с резекцией чревного ствола и сохранением кровотока в левой желудочной артерии

Inoue Y., Saiura A., Sato T., Oba A., Ono Y., Mise Y., Ito H., Takahashi Y.

Цель — описать элементы хирургической техники и проанализировать эффективность дистальной резекции поджелудочной железы с резекцией чревного ствола (ДРПЖ-РЧС) и сохранением кровотока в левой желудочной артерии (ЛЖА) при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (ПАПЖ). В одноцентровом ретроспективном исследовании изучены ближайшие и отдаленные результаты ДРПЖ-РЧС, выполненной 55 пациентам с ПАПЖ в 2011–2019 гг. Во время операций применяли ряд технических приемов: реконструкцию ЛЖА после иссечения чревного ствола (рДРПЖ-РЧС; $n = 24$) либо сохранение ЛЖА, если инвазия опухоли установлена на расстоянии от устья артерии (сДРПЖ-РЧС; $n = 31$); доступ к чревному стволу в начале операции для уменьшения кровопотери при дальнейшей диссекции; тощекишечную серозную заплату на культю ПЖ. Среди пациентов, включенных в исследование, у 23 диагностирована местнораспространенная ПАПЖ, у 22 — погранично-резектабельная ПАПЖ. Медиана продолжительности операции составила 443 мин (248–810), кровопотеря — 600 мл (150–2280), частота трансфузий — 2%. Ишемические осложнения отмечены только в группе рДРПЖ-РЧС, включая 2 (8%) пациентов с ишемической гастропатией и 3 (13%) пациентов с признаками ишемии печени при КТ. Одному пациенту выполнена релапаротомия по поводу перфорации желудка, у 19 (35%) больных выявлен панкреатический свищ: в 8 наблюдениях установлен дренаж более чем на 3 недели без дальнейших специфических осложнений. Послеоперационных осложнений $\geq IV$ класса по Clavien–Dindo не отмечено. Проведение предоперационного лечения способствовало улучшению трехлетней общей выживаемости (54 и 37%, $p = 0,027$). Предложенные технические приемы позволяют выполнять ДРПЖ-РЧС безопасно, без летальных исходов и с приемлемой отдаленной выживаемостью.

J. Clin. Med. 2022; 11 (22): 6792.

<https://doi.org/10.3390/jcm11226792>

Possibility of neoadjuvant treatment for radiologically judged resectable pancreatic cancer

Возможность неоадьювантного лечения рентгенологически резектабельного рака поджелудочной железы

Okabayashi T., Sui K., Tabuchi M., Murokawa T., Sakamoto S., Iwata J., Morita S., Okamoto N., Iiyama T., Shimada Y., Fujiwara T.

После резекции поджелудочной железы (ПЖ) по поводу рака выживаемость остается низкой, а частота рецидивов в послеоперационном периоде — чрезвычайно большой. Неоадьювантная химиотерапия позволяет улучшить результаты лечения при резектабельном раке (РПЖ). В исследовании оценивали эффективность неоадьювантной терапии при рентгенологически резектабельном РПЖ. Анализировали проспективную базу данных института. Это позволило выявить пациентов, перенесших потенциально циторедуктивную резекцию при РПЖ, который диагностировали как резектабельный. Рассмотрели

результаты лечения 353 пациентов, распределенных в 3 группы: 55 больных получали неоадьювантную химиолучевую терапию (группа ХЛТ), 53 — неоадьювантную терапию гемцитабином с наб-паклитакселом (группа ГнП), 245 пациентов подвергли первичному хирургическому лечению (группа ПХЛ). Совокупная частота рецидивов РПЖ через 2 года после операции в группах ПХЛ, ХЛТ и ГнП составила 49,5, 48,1 и 52,7% соответственно. Частота рецидивов, как правило, уменьшалась после неоадьювантного лечения, хотя разница не имела существенной статистической достоверности. В то время как клинические данные, оцененные по классификации TNM, заметно отличались от окончательных гистологических результатов, клинические и гистологические характеристики по TNM были более похожи между собой в группах пациентов, получавших неоадьювантное лечение. Неоадьювантная химиотерапия способна помочь в отборе пациентов для хирургического лечения и избежать диагностической лапаротомии. Полученные результаты также предполагают, что неоадьювантная химиотерапия позволяет увеличить точность дооперационной диагностики РПЖ.

Сведения об авторах [Authors info]

Ахаладзе Гурам Германович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” Минздрава России.

Ахаладзе Дмитрий Гурамович — доктор. мед. наук, руководитель отдела торакоабдоминальной хирургии ФГБУ “НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>. E-mail: d.g.akhaldze@gmail.com

Для корреспонденции*: Ахаладзе Гурам Германович — 115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4. Тел.: +7-499-782-30-83. E-mail: gur371ax@gmail.com

Guram G. Akhaladze — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Surgery and Surgical Technologies in Oncology of the Russian Scientific Center of Rentgenoradiology.

Dmitry G. Akhaladze — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>. E-mail: d.g.akhaldze@gmail.com

For correspondence*: Guram G. Akhaladze — 4, Kolomenskiy proezd, Moscow, 115446, Russia. Phone: +7-449-782-30-83. E-mail: gur371ax@gmail.com