

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН  
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ  
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ОНКОЛОГИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© 2022 г. А. Д. Каприн<sup>а,\*</sup>, Н. С. Сергеева<sup>а,\*\*</sup>, П. В. Шегай<sup>а,\*\*\*</sup>, Б. Я. Алексеев<sup>а,\*\*\*\*</sup>

<sup>а</sup>Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Обнинск, Россия

\*E-mail: kaprin@mail.ru

\*\*E-mail: prognos.01@mail.ru

\*\*\*E-mail: dr.shegai@mail.ru

\*\*\*\*E-mail: byalekseev@nmirc.ru

Поступила в редакцию 12.03.2022 г.

После доработки 21.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Пандемия COVID-19 послужила катализатором целого пласта научных исследований, в том числе в России, где с 2020 г. проводятся международные многоцентровые исследования по изучению влияния коронавирусной инфекции на течение онкологических заболеваний, а также на разработку и применение новых клинических методов в онкологии. В 2020–2022 гг. стали активно развиваться новые методы ядерной медицины, основанные на таргетном воздействии ионизирующего излучения радиофармпрепаратов, в частности, разработка новых отечественных радиофармпрепаратов для диагностики и терапии, методы внутриартериальной радиоэмболизации разработанными препаратами с <sup>90</sup>Y и <sup>188</sup>Re первичных и метастатических опухолей различной локализации. Внедрены в клиническую практику новые методы лучевой терапии, в том числе дистанционная лучевая терапия “быстрыми” нейтронами, позволяющая преодолеть резистентность опухоли к лучевому и лекарственному лечению. Кроме того, продолжается поиск и внедрение в клиническую практику новых подходов в области генной терапии и использовании онколитических вирусов. Находят своё применение в России платформы комплексного фармакогеномного анализа на основе мировых знаний и глубокого машинного обучения, позволяющие прецизионно подбирать наиболее эффективную терапию. Разрабатываются новые мультidisциплинарные технологии.

*Ключевые слова:* онкология, COVID-19, системная воспалительная реакция, клинические исследования, ядерная медицина.

DOI: 10.31857/S0869587322080060

Начавшаяся в 2019 г. пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 существенно повлияла на работу органов здравоохранения во всех странах без исключения, в частности в России. Правительства и профильные министерства

КАПРИН Андрей Дмитриевич – академик РАН, генеральный директор НМИЦ радиологии Минздрава России. СЕРГЕЕВА Наталья Сергеевна – доктор медицинских наук, заведующая отделением прогноза эффективности консервативного лечения филиала НМИЦ радиологии Минздрава России. ШЕГАЙ Пётр Викторович – кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке НМИЦ радиологии Минздрава России. АЛЕКСЕЕВ Борис Яковлевич – доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по науке НМИЦ радиологии Минздрава России.

были вынуждены срочно перестраивать работу медицинских организаций, исходя из стремительно меняющейся эпидемической обстановки. Потери населения от COVID-19 в мире по состоянию на 14.12.2021 г. оцениваются в среднем в 8–9 тыс. человек в день [1]. Изменение системы и порядка оказания медицинской помощи в той или иной мере коснулось всех отраслей медицины, в том числе онкологии.

Одновременно неуклонно растёт бремя онкологических заболеваний, приводя к огромным физическим, эмоциональным и финансовым последствиям для населения и систем здравоохранения во всём мире. По данным ВОЗ, ежедневно в мире от злокачественных новообразований умирают около 26 тыс. человек. Именно поэтому

работа онкологической службы и научные исследования в области разработки и внедрения современных методов диагностики и лечения онкологических заболеваний не должны останавливаться даже в такое сложное время.

Если обратиться к российским статистическим данным, то с ростом возможностей ранней диагностики, расширением скрининговых программ и программ диспансеризации за 2016–2019 гг. количество выявленных случаев злокачественных новообразований только увеличивалось [2]. Однако в 2020 г. данная тенденция не сохранилась – в настоящий момент зафиксировано снижение числа выявленных онкологических заболеваний. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2020 г. в России снизился на 13.2% по сравнению с 2019 г. Подобная тенденция наблюдается, например, и в Республике Беларусь, где заболеваемость в 2020 г. снизилась на 20.18% по отношению к 2019 г. Очевидно, что этот тренд связан с пандемией новой коронавирусной инфекции, которая вызвала вынужденную приостановку программ скрининга, ранней диагностики и диспансеризации населения и, соответственно, привела к снижению выявляемости злокачественных новообразований.

Уже появились исследования, подтверждающие нецелесообразность приостановки программ раннего выявления онкологических заболеваний в период пандемии COVID-19. Так, известный британский онколог профессор К. Сикора полагает, что их задержка на каждые полгода из-за пандемии приведёт в последующие годы к увеличению доли запущенных форм рака и, как следствие, дополнительному росту смертности примерно на 50 тыс. больных в год [3]. Откладывание профилактических и скрининговых мероприятий, например, по раку молочной железы, раку шейки матки и опухолям желудочно-кишечного тракта всего лишь на неделю может приводить к снижению выявляемости 400 случаев этих заболеваний на ранних стадиях, когда высока вероятность проведения эффективного радикального лечения. Таким образом, онкологическое сообщество должно быть готово к увеличению доли распространённых (метастатических), а также устойчивых к традиционным терапевтическим подходам форм рака уже в ближайшие несколько лет. Кроме того, новая коронавирусная инфекция непосредственно влияет на здоровье и качество жизни онкологических пациентов. По данным исследований коллег из КНР, опубликованных в журнале “Lancet”, у онкологических пациентов наблюдался более высокий риск тяжёлых осложнений по сравнению с пациентами без этой патологии [4].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, начиная с 2020 г., перед онкологиче-

ской службой встала проблема дефицита медицинских и научных кадров. Отток кадров из научно-исследовательских онкологических институтов и вузов, в том числе аспирантов и ординаторов, в практическое здравоохранение в связи с лучшими условиями оплаты труда (особенно в инфекционных отделениях) не всегда возможно остановить путём мотивации профессиональным и научным ростом. Проблемы научного менеджмента в условиях COVID-инфекции связаны и со сложностью формирования хорошо охарактеризованных и прослеженных выборок и баз данных онкологических больных из-за перерывов в курсах специализированного лечения в ходе научных исследований, а также с трудностями при оценке итогов научных исследований, обусловленными дополнительным влиянием коронавирусной инфекции на результаты лечения основного заболевания и качество жизни онкобольных и сокращением финансирования научных проектов, не связанных с изучением инфекции.

Пандемия COVID-19 стимулировала исследования в онкологии такого биологического явления, как *системное воспаление*. Известно, что неблагоприятное течение коронавирусной инфекции приводит к развитию системного воспалительного ответа (СВО), что выражается в массивном выбросе в кровотоки цитокинов (“цитокиновый шторм”) и белков острой фазы [5]. Сходные явления, выраженные в разной степени, могут наблюдаться и на этапах развития опухолевого заболевания. В онкологии активация СВО исходно регистрируется примерно у трети больных с операбельными опухолями и у половины больных с неоперабельными опухолями [6, 7]. Повышенный уровень СВО у онкологических больных до начала лечения коррелирует с распространённостью опухолевого процесса, более коротким периодом общей и безрецидивной выживаемости после хирургического, лекарственного и комбинированного лечения, со слабым ответом опухоли на химиотерапию [8–12].

Биологическими маркерами системного воспалительного ответа у онкологических больных чаще всего служат: уровень в плазме крови С-реактивного белка (СРБ), синтез которого в печени индуцируется провоспалительными цитокинами, поступающими в системный кровоток; индекс Glasgow Prognostic Score (GPS), учитывающий соотношение уровня СРБ и содержание альбумина в плазме крови; отношение нейтрофилов или тромбоцитов к лимфоцитам (NLR и PLR соответственно), что косвенно отражает соотношение воспалительных реакций и реакций специфического иммунитета; уровни в периферической крови провоспалительных медиаторов – интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-12, ИЛ-17, фактора некроза опухолей (ФНО) [13].



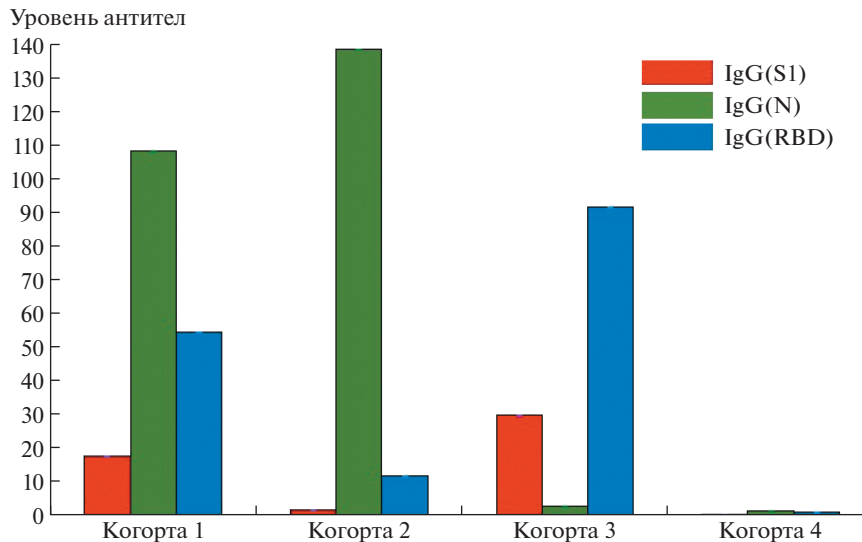
**Рис. 1.** Предполагаемый механизм парадоксального стимулирующего влияния противоопухолевого лекарственного лечения на опухолевую прогрессию (на основе данных экспериментальных исследований) [18, 20]

\* Цитокины как молекулы межклеточной коммуникации; \*\* инфильтрация опухоли макрофагами; \*\*\* “цитокиновый шторм”; \*\*\*\* циркулирующие цитокины

Системный выброс провоспалительных цитокинов и активация СВО наблюдаются при различных видах противоопухолевой терапии, включая таргетную и иммунотерапию [14–16]. Предполагается, что это может быть связано с образованием продуктов деградации опухолевых клеток, перепрограммированием опухоль-ассоциированных макрофагов и фибробластов, непосредственной индукцией синтеза цитокинов в клетках опухоли под действием цитостатиков [17–20]. В экспериментальных исследованиях установлено, что последствия подобных реакций могут провоцировать метастазирование опухолей, и механизмы такого парадоксального эффекта противоопухолевого лекарственного лечения активно изучаются [18–20]. На основе данных экспериментальных исследований сформирована цепь событий, которая может связывать выброс цитокинов при противоопухолевой терапии с индукцией метастазирования (рис. 1).

В настоящее время в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России) проводится исследование СВО у больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию, алгоритмов его оценки и клинической значимости. В перспективе будут предложены схемы купирования системного воспалительного ответа для улучшения результатов лечения.

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России проводится пострегистрационное неинтервенционное когортное исследование эффективности и безопасности вакцинопрофилактики коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом Спутник V у пациентов с метастатическими солидными опухолями на фоне системного лекарственного лечения. Важно сравнение уровня вируснейтрализующих антител IgA, IgM, IgG к SARS-CoV-2 антигенам (N-белок, RBD и S1) у онкологических больных относительно здоровых лиц (медицинский персонал) в соответствии с гипотезой, что эффективность вакцины при применении на онкологических пациентах не ниже, чем в случае здоровых людей (разница частот составляет менее 20%). Кроме того, становится актуальным изучение нежелательных последствий вакцинации в когортах пациентов и в сравнении с данными регистрационных исследований при проведении различных режимов лекарственной терапии. Предполагается, что нежелательные явления не нарастают после второго введения вакцины по сравнению с первой вакцинацией. Однако уровень вируснейтрализующих антител IgG может оказаться на 30% ниже у пациентов на химиотерапии с высоким риском развития гематологической токсичности, что потребует третьего введения вакцины. Кроме того, неизученными остаются сроки ревакцинации при снижении защитного титра вируснейтрализующих антител



**Рис. 2.** Уровень вируснейтрализующих антител IgG к SARS-CoV-2 антигенам (S1, N-белок, RBD) относительно контрольных значений (Guava® SARS-CoV-2 Multi-Antigen Antibody Kit, Luminex (США), проточный цитофлюориметр BD FACS Canto™ II, BD Biosciences)

IgG к RBD домену спайкового белка (S) SARS-CoV-2 ниже референтных значений.

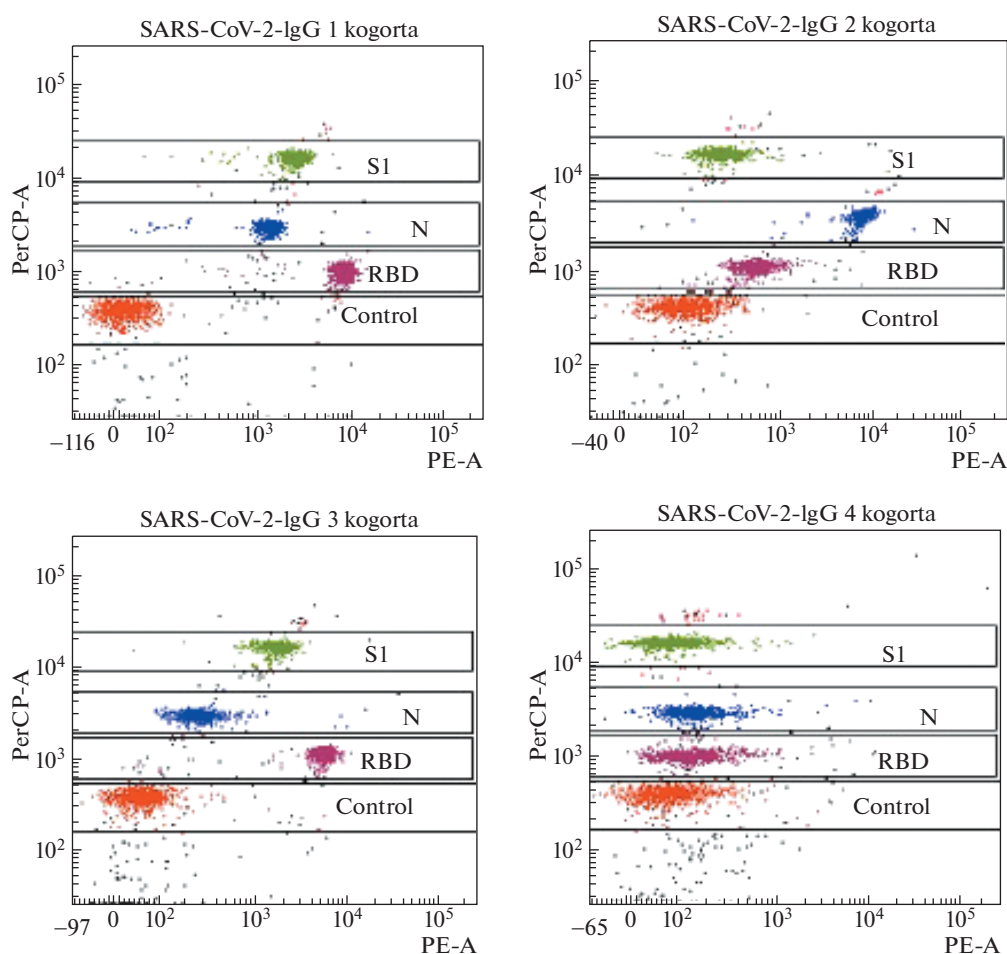
На первом этапе в исследование были включены здоровые лица ( $n = 22$ ), у которых изучали фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов, субпопуляционный состав и функциональную активность иммунокомпетентных клеток периферической крови (Т-лимфоциты, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки, В-лимфоциты, NK- и NKT-клетки), уровень специфических антител к белкам вируса SARS-CoV-2: белок нуклеокапсида (N), рецептор-связывающий домен (RBD), субъединица S1 спайкового белка. Уровень антител определяли с использованием программного обеспечения BD FACSDiva v8.0.1 по соотношению медианы интенсивности флуоресценции MFI (Median fluorescence intensity) антигена в сравнении с контролем.

Субпопуляционный состав лимфоцитов и активность фагоцитирующих клеток во всех исследованных образцах находились в пределах референтных значений. При анализе уровня антител были выделены четыре когорты. В *первую когорту* включены вакцинированные после перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 ( $n = 7$ ); *вторая* состояла из невакцинированных, но перенёвших коронавирусную инфекцию ( $n = 2$ ); *третья* – из вакцинированных, не болевших COVID-19 ( $n = 4$ ); *четвёртая* – из невакцинированных и не болевших ( $n = 9$ ) (рис. 2, 3).

Сравнительный анализ уровня вируснейтрализующих антител IgG к SARS-CoV-2 антигенам (S1, N-белок, RBD) в изучаемых когортах здоровых лиц показал, что у переболевших независимо

от вакцинации определяются IgG к белку нуклеокапсида N (когорты 1 и 2), в отличие от вакцинированных, но не перенёвших COVID-19 (когорта 3). У вакцинированных через три месяца выявлено высокое содержание IgG к SARS-CoV-2 антигенам RBD и S1 (когорты 1 и 3). У невакцинированных и неболевших уровень изучаемых антител IgG к SARS-CoV-2 не достигал контрольных значений (когорта 4). Показатели IgA и IgM к SARS-CoV-2 во всех когортах достоверно не отличались. Таким образом, вакцинопрофилактика коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом Спутник V приводит к формированию высокого уровня вируснейтрализующих антител IgG к SARS-CoV-2 антигенам (RBD и S1) у здоровых лиц с референтными значениями иммунологических показателей.

В НИИЦ онкологии Минздрава России проведено исследование, целью которого стало изучение показателей свёртывающей системы крови пациенток, больных раком молочной железы (РМЖ) и перенёвших COVID-19 различной степени тяжести. Больные РМЖ (50 человек) были разделены на группы: основная – 30 пациенток, перенёвших новую коронавирусную инфекцию; контрольная группа 1 – 20 больных без подтверждённой инфекции; а также контрольная группа 2 – 20 женщин без онкопатологии с COVID-19 в анамнезе. Онкологические больные получали курсы химиотерапии соответственно стадии процесса. Изучались следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, раствори-



**Рис. 3.** Интенсивность флуоресценции (MFI) IgG к SARS-CoV-2 антигенам (S1, N-белок, RBD) относительно контрольных значений (Guava® SARS-CoV-2 Multi-Antigen Antibody Kit, Luminex (США), проточный цитофлуориметр BD FACS Canto™ II, BD Biosciences)

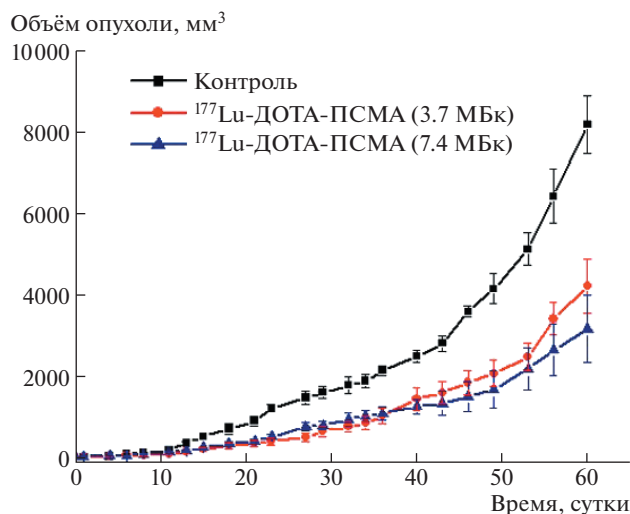
мые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), тромбиновое время (ТВ), антитромбин III, D-димер и пламиноген, продукты деградации фибрина. Кровь на исследование брали через 4–6 недель после перенесённой инфекции и получения двух отрицательных ПЦР тестов на COVID-19.

У больных основной группы после лечения получены различия показателей МНО в группе с бессимптомным течением ( $Me = 1.24$ ) и в группе с лёгким течением ( $Me = 0.97$ ):  $U = 10$ ,  $Z = 2.766$ ,  $p = 0.0057$ ; в группе бессимптомного течения ( $Me = 1.24$ ) и в группе со средне-тяжёлым течением ( $Me = 0.98$ ):  $U = 26.5$ ,  $Z = 2.199$ ,  $p = 0.027$ ; в показателях ТВ в группе бессимптомного течения ( $Me = 14.5$ ) и в группе со средне-тяжёлым течением ( $Me = 16.5$ ):  $U = 18.5$ ,  $Z = -2.725$ ,  $p = 0.0064$ . При сравнении групп больных, перенёвших COVID-19 до ( $Me = 0.83$ ) и после лечения ( $Me = 0.4$ ), получены различия в показателе D-димера у больных со средне-тяжёлым течением:  $U = 6.5$ ,  $Z = -2.2861$ ,  $p = 0.022$  в сторону уменьшения по-

следнего после химиотерапии. Получены различия показателей АЧТВ в основной группе ( $Me = 30.65$ ) и контрольной группе 1 ( $Me = 27.85$ ):  $U = 119$ ,  $Z = 3.574$ ,  $p = 0.00035$ ; показателей анти-тромбина в основной группе ( $Me = 94$ ) и контрольной группе 1 ( $Me = 106$ ):  $U = 112$ ,  $Z = 3.713$ ,  $p = 0.00021$ ; показателей РФМК в основной группе ( $Me = 17$ ) и контрольной группе 1 ( $Me = 8$ ):  $U = 180.5$ ,  $Z = 2.356$ ,  $p = 0.018$ .

Авторы приходят к выводу, что определение уровня пламиногена может стать независимым фактором выявления тромботического риска у онкологических больных, переболевших COVID-19. Целесообразно при наличии перенесённой коронавирусной инфекции в анамнезе больного злокачественными новообразованиями учитывать её как дополнительный фактор риска венозных тромбоэмболических осложнений для данных пациентов.

В последние годы в России наблюдается активное развитие технологий ядерной медицины,



**Рис. 4.** Динамика изменения среднего объема опухоли после однократного внутривенного введения РФЛП  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТА-ПСМА (мыши линии BALB/c nu/nu с перевитым РПЖ)

и 2021 г. не стал исключением. Увеличилось число как новых разработок, так и клинических исследований отечественных радиофармпрепаратов (РФП) для диагностики и терапии [21, 22]: ПСМА-направленная радиолигандная терапия (ПСМА-РЛТ) у больных с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) в мире ещё не зарегистрирована, но проходит клинические исследования 2 и 3 фазы в странах Европы, США и Канаде, в рамках которых успешно пролечено уже более 2 тыс. пациентов [23, 24]. В НМИЦ радиологии Минздрава России разработано три оригинальных отечественных таргетных радиофармпрепарата (РФЛП) для диагностики и терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы:  $^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-ПСМА,  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТА-ПСМА и  $^{225}\text{Ac}$ -ДОТА-ПСМА, мишенями для которых выступает простат-специфичный мембранный антиген (рис. 4).

РФЛП  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТА-ПСМА прошёл доклинические и вступил в клинические исследования для его последующей регистрации. Кроме того, в НМИЦ радиологии Минздрава России проведена первая в России лечебная процедура РФЛП  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТА-ПСМА больным мКРРПЖ, и сейчас они лечатся в центре рутинно в рамках Приказов Минздрава России № 1218н от 12.11.2020 г. и № 780н от 31.07.2020 г. Радиофармпрепаратом  $^{177}\text{Lu}$ -ДОТА-ПСМА уже пролечено 29 пациентов. Его распределение в организме хорошо согласовалось с распределением диагностических препаратов с  $^{18}\text{F}$  и  $^{68}\text{Ga}$  на ПЭТ этих пациентов. Наблюдалась стабилизация или снижение уровня

ПСА у всех пациентов после проведения радиолигандной терапии, а также уменьшение размеров метастатических очагов [25] (рис. 5).

В Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова Минздрава России (РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России) в 2020–2021 гг. была разработана технология синтеза радиофармпрепарата  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА для лечения пациентов с мКРРПЖ, резистентных к радиолигандной ПСМА-терапии радиофармпрепаратом с  $^{177}\text{Lu}$ . В июне–ноябре 2021 г. в центре в рамках Приказа Минздрава России № 1218н от 12.11.2020 г. радиофармпрепаратом  $^{225}\text{Ac}$ -ПСМА было пролечено три пациента: одному был проведён один курс радиотерапии, двум другим – три курса радиотерапии с интервалом в два месяца. Активность вводимого РФЛП составляла 8 МБк [26] (рис. 6).

Радионуклид  $^{225}\text{Ac}$  (период полураспада 9.92 дня; энергия альфа-частиц 5.94 МэВ) является альфа-излучающим изотопом, физико-химические характеристики которого идеально подходят для целей ядерной медицины, а единственный его недостаток – редкость. В мире  $^{225}\text{Ac}$  получают в небольших количествах лишь в трёх центрах: АО «ГНЦ НРФ – ФЭИ» (Обнинск, Россия), OakRidge National Laboratory (Штат Теннесси, США), Institute for Transuranium Elements (Карлсруе, Германия). В РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России, как и в НМИЦ радиологии Минздрава России, проводили исследования с отечественным  $^{225}\text{Ac}$ . Введение в печёночную артерию радиоактивных микросфер – эндоваскулярная радиоэмболизация печени (SIRT, РЭ) – один из самых эффективных методов лечения нерезектабельного рака печени [27, 28]. В мире для РЭ разрешены к клиническому применению микросферы с радионуклидом  $^{90}\text{Y}$  (Theraspheres, MDS Nordion, Канада; SIR-spheres, Sirtex Medical, Австралия) и микросферы с  $^{166}\text{Ho}$  (Quirem-Spheres, Quirem Medical BV, Deventer, the Netherlands) [27–30]. В НМИЦ радиологии Минздрава России проводятся клинические испытания оригинального отечественного РФЛП гепаторен-МРНЦ на основе микросфер альбумина крови человека диаметром 20–40 мкм, меченных  $^{188}\text{Re}$ , для лечения нерезектабельного рака печени.

\*\*\*

Учитывая описанные выше факты, в настоящее время онкологическая наука фокусирует своё внимание на поиске и развитии технологий раннего выявления онкологических заболеваний и эффективного лечения запущенных (метастатических) форм рака. В 2019–2021 гг. активное развитие получили:

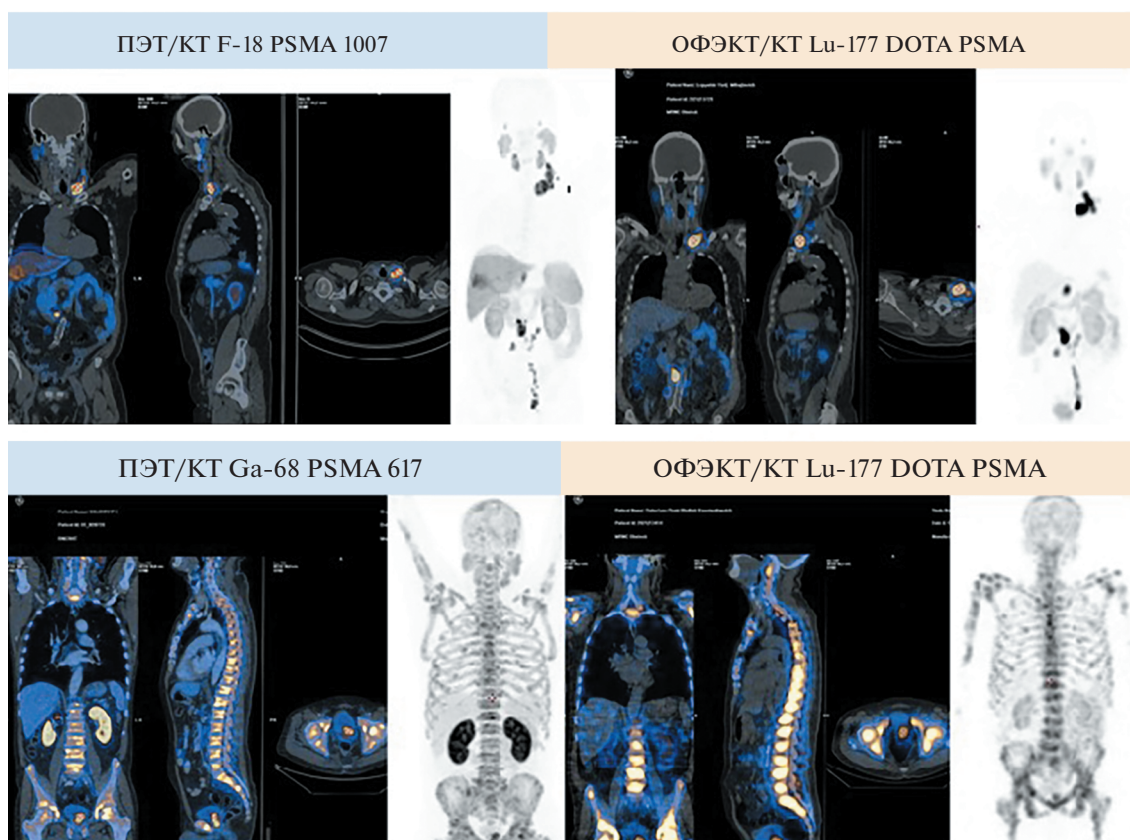


Рис. 5. Идентичность фармакокинетики диагностических РФЛП 18F-PSMA-1007 / РФЛП 68Ga-ПСМА-617 и терапевтического РФЛП 177Lu-DOTA-PSMA

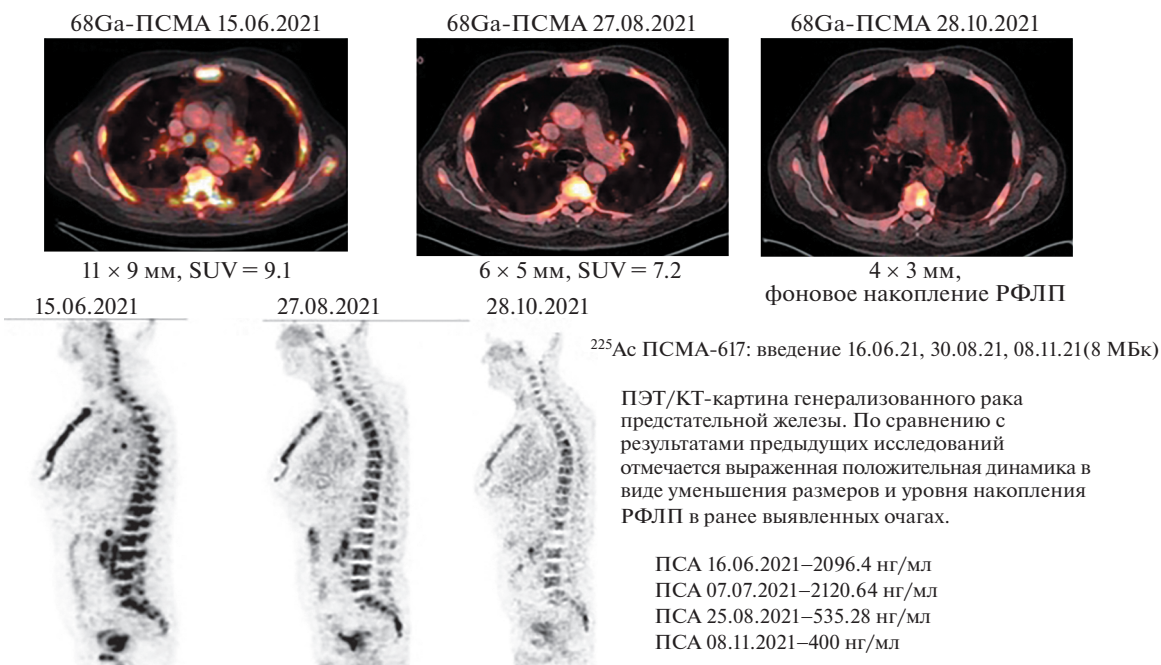


Рис. 6. Результаты РЛТ РФЛП 225АС-ПСМА пациента с мКРРПЖ

- методы ядерной медицины, основанные на таргетном воздействии ионизирующего излучения радиофармпрепаратов, в том числе разработка новых отечественных диагностических и лечебных радиофармпрепаратов;
- методы рентгенэндоваскулярной радиоэмболизации первичных и метастатических опухолей различной локализации;
- разработка и внедрение новых видов лучевой терапии, в том числе “быстрыми” нейтронами, позволяющими преодолеть резистентность к лучевому и лекарственному лечению;
- разработка и внедрение новых подходов (генная терапия, использование онкологических вирусов);
- разработка и внедрение платформ комплексного фармакогеномного анализа на основе мировых знаний и глубокого машинного обучения, позволяющих прецизионно подбирать наиболее эффективную терапию;
- разработка новых мультидисциплинарных хирургических техник;
- изучение фундаментальных механизмов возможного канцерогенного потенциала COVID 19.

Пандемия COVID-19 послужила катализатором целого ряда научных изысканий, в том числе в российских центрах, где проводятся международные многоцентровые исследования COVID-инфекции в онкологии. Кроме того, необходимость поиска новых решений в области диагностики и лечения COVID-19 привела учёных к более тесному междисциплинарному сотрудничеству и применению технологий off-label, а также гибкому маневрированию режимами лучевого, комбинированного и комплексного лечения.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают особую благодарность за помощь в подготовке данной статьи члену-корреспонденту РАН О.И. Киту (НМИЦ онкологии Минздрава России), доктору медицинских наук академику НАН Казахстана Д.Р. Кайдаровой (КАЗНИИОР), доктору медицинских наук И.А. Балдуевой (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России), доктору медицинских наук А.М. Беляеву (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России), доктору медицинских наук Д.Н. Майстренко (РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова), доктору медицинских наук Н.В. Манукяну (Национальный центр онкологии им. В.А. Фанарджяна), доктору медицинских наук С.Л. Полякову (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова), доктору медицинских наук М.Н. Тилляшайхову (РСНПМЦОиР), доктору медицинских наук З.Х. Хуссейнову (РОЦ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. [https://yandex.ru/covid19/stat?utm\\_source=main\\_graph&utm\\_source=main\\_notif&geoId=225](https://yandex.ru/covid19/stat?utm_source=main_graph&utm_source=main_notif&geoId=225)
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021.
3. [https://hmong.ru/wiki/Karol\\_Sikora](https://hmong.ru/wiki/Karol_Sikora)
4. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China // *Lancet Oncol.* 2020. V. 21 (3). P. 335–337.
5. Jiang Y., Rubin L., Peng T. et al. Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy // *Int. J. Biol. Sci.* 2022. V. 18 (2). P. 459–472.
6. Dolan R.D., Lim J., McSorley S.T. et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* 2017a. V. 7 (1). P. 16717.
7. Dolan R.D., McSorley S.T., Horgan P.G. et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017b. V. 116. P. 134–146.
8. Lin S., Gan Z., Han K. et al. Interleukin-6 as a prognostic marker for breast cancer: a meta-analysis // *Tumori.* 2015. V. 101 (5). P. 535–541.
9. Dolan R.D., Laird B.J.A., Horgan P.G., McMillan D.C. The prognostic value of the systemic inflammatory response in randomised clinical trials in cancer: A systematic review // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018. V. 132. P. 130–137.
10. Guo W., Lu X., Liu Q. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals // *Cancer Med.* 2019. V. 8 (9). P. 4135–4148.
11. Sanghera C., Teh J.J., Pinato D.J. The systemic inflammatory response as a source of biomarkers and therapeutic targets in hepatocellular carcinoma // *Liver Int.* 2019. V. 39 (11). P. 2008–2023.
12. Yuk H.D., Ku J.H. Role of systemic inflammatory response markers in urothelial carcinoma // *Front. Oncol.* 2020. V. 10. P. 1473.
13. Guner A., Kim H.I. Biomarkers for evaluating the inflammation status in patients with cancer // *J. Gastric Cancer.* 2019. V. 19 (3). P. 254–277.
14. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M. et al. Cytokine release syndrome // *J. Immunother. Cancer.* 2018. V. 6 (1). P. 56.
15. Findakly D., Luther R.D. 3rd, Wang J. Tumor lysis syndrome in solid tumors: A comprehensive literature review, new insights, and novel strategies to improve outcomes // *Cureus.* 2020. V. 12 (5). P. e8355.
16. Ceschi A., Nosedà R., Palin K., Verhamme K. Immune checkpoint inhibitor-related cytokine release syndrome: Analysis of WHO Global Pharmacovigilance Database // *Front. Pharmacol.* 2020. V. 11. P. 557.
17. Ran S. The role of TLR4 in chemotherapy-driven metastasis // *Cancer Res.* 2015. V. 75 (12). P. 2405–2410.



18. Middleton J.D., Stover D.G., Hai T. Chemotherapy-exacerbated breast cancer metastasis: A paradox explainable by dysregulated adaptive-response // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19 (11). P. 3333.
19. Gartung A., Yang J., Sukhatme V.P. et al. Suppression of chemotherapy-induced cytokine/lipid mediator surge and ovarian cancer by a dual COX-2/sEH inhibitor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. V. 116 (5). P. 1698–1703.
20. Karagiannis G.S., Condeelis J.S., Oktay M.H. Chemotherapy-induced metastasis: Molecular mechanisms, clinical manifestations, therapeutic interventions // *Cancer Res.* 2019. V. 79 (18). P. 4567–4576.
21. Информация с сайта ГК “Росатом”. <https://rg.ru/2021/04/11/rost-rossijskogo-gynka-iadernoj-mediciny-udvoitsia-k-koncu-goda.html>
22. Постановление Правительства РФ от 22.10.2021 г. № 1779 «О создании инновационного научно-технологического центра “Парк атомных и медицинских технологий”».
23. Kratochwil C., Fendler W.P., Eiber M. et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-labelled PSMA-ligands (<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT) // *Eur. J. Nuc. Med. Mol. Im.* 2019. V. 46. P. 2536–2544.
24. Ларенков А.А., Кодина Г.Е. Радионуклидная диагностика рака предстательной железы: позитронно-эмиссионная томография с <sup>68</sup>Ga-PSMA-ингибиторами и их фармразработка // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2017. № 6. С. 58–74.
25. Крылов В.В., Петриев В.М., Кочетова Т.Ю. и др. Первый в России опыт применения отечественного препарата <sup>177</sup>Lu-ДОТА-ПСМА при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы // *Материалы V Международной научно-практической конференции “Радиофарма-2021”.* 2021. С. 50–51.
26. Антуганов Д.О., Антуганова Ю.О., Надпорожский М.А., Снигирёва Н.А. Особенности контроля качества <sup>68</sup>Ga/<sup>177</sup>Lu/<sup>225</sup>Ac-ПСМА // *Материалы V Международной научно-практической конференции “Радиофарма-2021”.* 2021. С. 39.
27. Каприн А.Д., Иванов С.А., Кучеров В.В. и др. Радиоэмболизация печени: новая глава в отечественной онкологии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019. № 5. С. 7–12.
28. Kima S.P., Cohalanb C., Kopeck N. et al. A guide to <sup>90</sup>Y radioembolization and its dosimetry // *Physica Medica.* 2019. V. 68. P. 132–145.
29. Alsultan A.A., Braat A.J.A.T., Smits M.L.J. et al. Status and Future Direction of Hepatic Radioembolisation // *Clinical Oncology.* 2021. V. 33. P. 106–116.
30. Reinders M.T.M., Smits M.L.J., van Roekel C. et al. Holmium-166 Microsphere Radioembolization of Hepatic Malignancies // *Semin. Nucl. Med.* 2019. V. 49. P. 237–243.