

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

Издается с мая 2002 г.

Индекс по каталогу «Роспечать» - 46827

Адрес редакции:
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
тел.: (3822)418089,513269
Факс:(3822)514097
www.siboncoj.ru
www.http://onco.tnimc.ru/journal /
Электронная версия журнала также
представлена на сайте: www.rosoncoweb.ru/
library/journals/sib_oncology/
http://elibrary.ru/

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г. в Мини-
стерстве Российской Федерации по делам печат-
ти, телерадиовещания и средств массовых ком-
муникаций. Свидетельство № 77-14937

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируе-
мых научных изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций на со-
искание ученой степени доктора и кандидата наук

Журнал включен в Реферативный журнал и базы
данных ВИНИТИ, БД «Российский индекс научно-
го цитирования». Сведения о журнале ежегодно
публикуются в международной справочной систе-
ме по периодическим и продолжающимся издани-
ям «Ulrich's Periodicals Directory»

Редакторы:
В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина

Верстка:



Подписано в печать 24.12.2016 г.
Формат 60x84^{1/8}.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 14,5; усл. печ. л. 20,3; уч.-изд. л. 21,6.
Тираж 1000 экз. Заказ 42.

Учебная производственная типография ТГУ,
634050, г. Томск, пр. Ленина, 66.

При перепечатке ссылка на «Сибирский
онкологический журнал» обязательна

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 15, № 6 2016

Главный редактор -

Е.Л. Чойнзонов, *д.м.н., академик РАН, профессор (г. Томск, Россия)*

Заместители главного редактора -

В.Е. Гольдберг, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Н.В. Чердынцева, *д.б.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)*

В.И. Чернов, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Отв. секретарь -

С.Г. Афанасьев, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Члены редколлегии:

М.И. Давыдов, *академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)*

Е.Н. Имянитов, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор*

(г. Санкт-Петербург, Россия)

Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

И.В. Кондакова, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Н.В. Литвяков, *д.б.н. (г. Томск, Россия)*

С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)*

В.А. Новиков, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

И.Н. Одинцова, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

Ж.А. Старцева, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

В.В. Удуг, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)*

И.Г. Фролова, *д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)*

О.В. Черемисина, *д.м.н. (г. Томск, Россия)*

Е.Р. Черных, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Новосибирск, Россия)*

С. Айер, *профессор (г. Кочи, Индия)*

В. Кесик, *д.м.н., профессор (Хорватия)*

Ю. Кжышкова, *д.б.н., профессор (Германия)*

Т. Кондо, *профессор (Япония)*

Г. Марголин, *профессор (Швеция)*

Л. Унгар, *профессор (Венгрия)*

М.Б. Фрейдин, *PhD (Великобритания)*

Т.-Х. Чунг, *профессор (г. Гонконг, Китай)*

Дж. Ша, *M.S. M.D., F.A.C.S. (США)*

А. Ю, *профессор (Тайвань)*

Founder of the journal:
Federal State Budgetary Scientific Institution
«Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences»

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

Founded in 2002

Subscription index of Rospechat catalogue:
46827

Address of the Editorial Office:
5, Kooperativny Str., 634009, Tomsk, Russia
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
telephone: +7(3822) 418089, 513269
fax: +7 (3822) 514097
Web-site: www.siboncoj.ru;
http://onco.tnimg.ru/journal/
elibrary.ru/;
www.rosoncweb.ru/library/journals/sib_oncol-
ogy/

The journal is registered by the Federal Service for Super-
vision of Communications, Information Technology and
Mass Media 20.03.2003№ 77-14937

The journal has been included in the list of Russian peer-
reviewed scientific journals in which major scientific results
of dissertations for the degree of doctor and candidate of
sciences should be published.

The journal is indexed in the database of RSCI (Russian
Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory

Editors: Sumarokova V.S., Lukina E.V.
Maker-up:



Signed for publication: 29.04.2016
Format: 60x84 1/8. Litho

Printing: 1000 copies
Printed by TSU press
66 Lenina Str., 634050, Tomsk, Russia

© Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 15, № 6 2016

Editor-in-Chief:

E.L. Choyazonov, MD, DSc, Academician of RAS, Professor
(Tomsk, Russia)

Associate Editors:

V.E. Goldberg, MD, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Cherdyn'tseva, DSc, Associate Member of RAS, Professor
(Tomsk, Russia)
V.I. Chernov, MD, DSc, Professor (Tomsk, Russia)

Executive Editor:

S.G. Afanasyev, MD, DSc, Professor (Tomsk, Russia)

Editorial Board:

M.I. Davydov, MD, DSc, Academician of RAS, Professor
(Moscow, Russia)
Ye.N. Imyanitov, DSc, Associate Member of RAS, Professor
(St. Petersburg, Russia)
L.A. Kolomiets, MD, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
I.V. Kondakova, MD, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Litviakov, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
S.A. Nekrylov, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Novikov, MD, DSc (Tomsk, Russia)
I.N. Odintsova, MD, DSc (Tomsk, Russia)
V.M. Perelmuter, MD, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
E.M. Slonimskaya, MD, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
Zh.A. Startseva, MD, DSc (Tomsk, Russia)
S.A. Tuzikov, MD, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
V.V. Udut, MD, DSc, Associate Member of RAS, Professor (Tomsk, Russia)
I.G. Frolova, MD, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
O.V. Cheremisina, MD, DSc (Tomsk, Russia)
E.R. Chernykh, DSc, Associate Member of RAS, Professor (Novosi-
birsk, Russia) S. Iyer, Professor (India)
M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)
V. Kesic, MD, PhD, Professor (Croatia)
Yu. G. Kzhyshkovska, Professor (Germany)
T. Kondo, Professor (Japan)
G. Margolin, Professor (Sweden)
L. Ungar, MD, Professor (Hungary)
M. Freidin, PhD (UK)
Cheung Tak-Hong, MBBS, MD (Hong-Kong, China)
J. Shah, M.S. MD, F.A.C.S. (USA)
A. Yu, MD, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Котляров П.М., Сергеев Н.И., Ребрикова В.А., Татарникова О.В.</i> Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений бронхов	5
<i>Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельчан Р.В., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Симолина Е.И., Высоцкая В.В., Белевич Ю.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Брагина О.Д.</i> Радионуклидные методы исследования в оценке и прогнозе антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы	14
<i>Усынин Е.А., Спирина Л.В., Слонимская Е.М., Кондакова И.В., Григорьев Е.Г., Горбунов А.К.</i> Роль ростовых и транскрипционных факторов в оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря	22

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Магарилл Ю.А., Аносова Т.П., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е.</i> Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у больных раком молочной железы в постменопаузе	28
<i>Коровин М.С., Фоменко А.Н., Бакина О.В., Лернер М.И.</i> Оценка цитотоксичности низкоразмерных структур оксида алюминия для опухолевых клеток	35
<i>Орлов Д.С., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Носарева О.Л., Шахристова Е.В., Иванов В.В.</i> Механизмы дизрегуляции апоптоза опухолевых клеток линии Р19 в условиях модуляции редокс-статуса	42
<i>Таширева Л.А., Геращенко Т.С., Завьялова М.В., Савельева О.Е., Кайгородова Е.В., Тарабановская Н.А., Слонимская Е.М., Денисов Е.В., Перельмутер В.М.</i> Экспрессия генов цитокинов, ассоциированных с опухолевыми и премеаастатическими нишами, в строме рака молочной железы	48

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Абгарян М.Г., Вишке Э.Р., Кудашкин Н.Е.</i> Предоперационная эмболизация общей печеночной артерии у больных с опухолями тела и хвоста поджелудочной железы с инвазией чревного ствола	55
<i>Хаджимба А.С.</i> Показания к диагностической лапароскопии на различных этапах лечения больных раком яичников	61
<i>Калинин Е.В., Сулейманов Э.А.</i> Малоинвазивный метод декомпрессии кишечника при раке прямой кишки, осложненном кишечной непроходимостью	66

ОБЗОРЫ

<i>Кит О.И., Водолажский Д.И., Колесников Е.Н., Тимошкина Н.Н., Ефимова И.Ю.</i> Микросателлитная нестабильность как молекулярно-генетический маркер при раке пищевода	70
--	----

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Виллерт А.Б., Завьялов А.А., Коломиец Л.А., Фесик Е.А., Перельмутер В.М., Каракешиева М.Б., Григорьев Е.Г., Литвяков Н.В.</i> Случай первично-множественной плоскоклеточной карциномы яичников и сигмовидной кишки	79
<i>Субботин А.С., Афанасьева Н.Г., Чернова О.Н.</i> Случай высокого уровня накопления 18F-ФДГ в лейомиоме пищевода и желудка	89
<i>Азанов А.З., Кошель А.П., Вторушин С.В., Жаркова О.В., Вялова К.В., Вихлянов И.В., Вержбицкая Н.Е., Ляхов А.С.</i> Конверсионная химиотерапия в лечении местнораспространенного рака прямой кишки	93

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

Материалы научно-практической конференции Проблемной комиссии «Опухоли головы и шеи» Научного совета по злокачественным новообразованиям отделения медицинских наук Российской академии наук и Минздрава России «Рак носоглотки. Современные методы диагностики и лечения» (г. Великий Новгород, 28 сентября 2016 г.)	99
Содержание «Сибирского онкологического журнала» за 2016 г.	110

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- Kotlyarov P.M., Sergeev N.I., Rebrikova V.A., Tatarnikova O.V.** Virtual multislice-ct-bronchoscopy as a diagnostic tool in patients with bronchial tumors 5
- Chernov V.I., Kravchuk T.L., Zel'chan R.V., Gol'dberg V.E., Popova N.O., Simolina E.I., Vysockaja V.V., Belevich Ju.V., Sinilkin I.G., Medvedeva A.A., Bragina O.D.** Radionuclide methods in the detection and forecast of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients 14
- Usynin E.A., Spirina L.V., Slonimskaya E.M., Kondakova I.V., Grigoriev E.G., Gorbunov A.K.** The role of growth and transcription factors in evaluating the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer 22

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

- Glushkov A.N., Polenok E.G., Magarill Y.A., Anosova T.P., Antonov A.V., Verzhbickaja N.E.** Antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone in the postmenopausal breast cancer women ... 28
- Korovin M.S., Bakina O.V., Fomenko A.N., Lerner M.I.** Assessment of cytotoxic effect of low-dimensional aluminum oxide structures on tumor cells 35
- Orlov D.S., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A., Nosareva O.L., Shakhristova E.V., Ivanov V.V.** Mechanisms of apoptosis dysregulation in cancer cells under the conditions of redox status modulation 42
- Tashireva L.A., Geraschenko T.S., Zavyalova M.V., Saveleva O.E., Kaygorodova E.V., Tarabanovskaya N.A., Perelmuter V.M.** Cytokine gene expression associated with tumor and premetastatic niches in breast cancer stroma 48

PRACTICE OF ONCOLOGY

- Abgaryan M.G., Virshke E.R., Kudashkin N.E.** Preoperative embolization of the common hepatic artery in patients with pancreatic body and tail tumors invading the celiac trunk 55
- Khadzhimba A.S.** Indications for diagnostic laparoscopy in various stages of treatment of patients with ovarian cancer 61
- Kalinin E.V., Suleimanov E.A.** Method of intestinal decompression in treatment of rectal cancer complicated by intestinal obstruction 66

REVIEWS

- Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Kolesnikov E.N., Timoshkina N.N., Efimova I.Yu.** Microsatellite instability as a molecular genetic marker of defective mismatch repair system in esophageal cancer 70

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

- Villert A.B., Zavyalov A.A., Kolomiets L.A., Fesik E.A., Perelmuter V.M., Karaleshishiva M.B., Grigoryev E.G., Litvyakov N.V.** A case report of multiple primary squamous cell carcinomas of the ovary and sigmoid colon 79
- Subbotin A.S., Afanasyeva N.G., Chernova O.N.** A case report of high 18F- FDG uptake in leiomyoma of the esophagus and stomach 89
- Azanov A.Z., Koshel A.P., Vtorushin S.V., Zharkova O.V., Vyalova K.V., Vikhlyanov I.V., Verzhbitskaya N.E., Lyakhov A.S.** Conversion chemotherapy for locally advanced rectal cancer: a case report 93

INFORMATION

- Proceedings of the Scientific and Practical Conference on Nasopharyngeal Cancer. Current Approaches to Diagnosis and Treatment. Problem Commission for Head and Neck Tumors of the Cancer Research Council, Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences and the Ministry of Health care of Russian Federation. (Velikiy Novgorod, September 28, 2016) 99
- The contents of Siberian Journal of Oncology for 2016 110

ВИРТУАЛЬНАЯ БРОНХОСКОПИЯ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ БРОНХОВ

П.М. Котляров, Н.И. Сергеев, В.А. Ребрикова, О.В. Татарникова

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва
117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, e-mail: mailbox@ncrr.rssi.ru

Аннотация

Цель исследования – изучить роль виртуальной бронхоскопии (ВБ) в повышении диагностической информативности МСКТ в оценке распространенности опухолевого поражения бронхов. **Материал и методы.** Проанализированы данные МСКТ 61 больного с опухолевым поражением бронхов первичного и вторичного генеза, которая проводилась на компьютерном томографе AquilionONE (320-срезовый). **Результаты и обсуждение.** По данным ВБ наблюдалось 3 варианта опухолевого поражения бронхов – преимущественно перибронхиальное, преимущественно внутрибронхиальная и смешанная форма. При внутрибронхиальном росте опухоли ведущей методикой определения макроструктуры и границы поражения была fly through ВБ. При этом визуализировались бугристые, полипообразные массы, расположенные, как правило, на широком основании, которые суживали бронх вплоть до полной обструкции. Признаками инфильтрации при fly through ВБ главного бронха, трахеи было сужение просвета, отсутствие визуализации хрящевых структур – бронх превращался в деформированную трубчатую структуру. При метастатическом поражении легких, лимфоузлов ворот органа определялась инфильтрация сегментарных, долевого бронхов, что приводило к нарушению вентиляции пораженных сегментов, долей легких вплоть до развития ателектаза. Для доброкачественных образований была характерна правильная форма образования, гладкая поверхность, однородная внутренняя структура, отсутствие инфильтрации стенки бронха. **Заключение.** Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии с возможностями мультипланарных и объемных реконструкций, постпроцессинговой обработки изображений – оптимальный метод уточнения опухолевого поражения бронхов, его распространенности при раке легкого, проведения дифференциальной диагностики внешнего давления на бронх от его опухолевого поражения.

Ключевые слова: виртуальная бронхоскопия, мультиспиральная компьютерная томография, опухоли бронхов.

Опухолевое поражение бронхиальной системы – одно из распространенных среди мужского населения и составляет 17,8 % онкологических заболеваний [1]. Кроме центрального рака, крупные бронхи могут вторично поражаться при периферической форме злокачественного процесса, ряд доброкачественных образований растет внутрь просвета, обуславливая нарушение вентиляции легкого. Новые технологии сбора информации и постпроцессинговой обработки изображений, получаемых при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), позволили разработать программу 3D-реконструкции трахео-бронхиальной системы (ТБС) с возможностью просмотра ее внутренней поверхности в режиме реального времени – виртуальной бронхоскопией (ВБ) [2–21]. Дополнение ВБ изображениями в режиме минимальной и максимальной интенсивности (MinIP, MIP), в режиме оттененных поверхностей – VTR позволяет оценить состояние наружной стенки

ТБС, взаимоотношение системы с прилегающими органами и тканями [2, 3, 13, 14]. Сравнение данных ФБС и ВБ зоны интереса показало их совпадение в части оценки макроструктуры просвета бронха, наличия внутрибронхиальных опухолевых масс, их вида и локализации [3, 10, 15]. В отечественной литературе недостаточно работ, посвященных МСКТ ВБ в уточнении опухолевого поражения главных, долевого, сегментарных бронхов, его распространения по бронхиальной системе, а сам метод слабо используется в учреждениях здравоохранения для уточнения нативных данных МСКТ легких. Кроме того, исследование бронха дистальнее стеноза при бронхоскопии затруднительно, и ВБ становится единственным методом, дающим возможность оценить макроструктуру бронха за местом сужения [3].

Цель исследования – изучить роль ВБ в повышении диагностической информативности МСКТ при оценке распространенности опухолевого поражения бронхов.

Материал и методы

Проанализированы данные МСКТ 61 больного с опухолевым поражением бронхов первичного и вторичного генеза, гиперплазированными лимфоузлами. Рак легкого диагностирован у 35 (57,37%) (15 – периферическая форма с централизацией и 20 – центральная), метастатическое поражение легких, лимфоузлов – у 5 (8,19%), поствоспалительная гиперплазия лимфоузла, прилежащего к бронху, – у 4 (6,55%) больных. У 17 (27,86%) пациентов выявлены доброкачественные образования бронхов, аденома – 8, полипоз – 5, папилломатоз – 4. Во всех случаях диагноз верифицирован по данным фибробронхоскопии (ФБС) и морфологического исследования операционного материала. У 15 больных патологии бронхов не выявлено, они составили контрольную группу по оценке макроструктуры бронхов по данным ВБ.

МСКТ проводилась на компьютерном томографе и AquilionONE (320-срезовый) по ранее описанной методике [1–3]. Сравнительный анализ ценности различных методик МСКТ ВБ в определении поражения ТБС показал необходимость их комплексного использования для полноценной характеристики как внутрипросветной части от карины трахеи вплоть до сегментарных, субсегментарных бронхов («fly through» – «полет внутри»), так и взаимоотношения ТБС с легочной тканью

на изображениях минимальной (MinIP) и максимальной (MIP) интенсивности.

На современном этапе развития ВБ возможен анализ внутреннего просвета ТБС до уровня бронхов диаметром до 10 мм и более (как правило, уровень дистальных отделов сегментарных бронхов). На ВБ отчетливо прослеживались макроструктура трахеи, места ветвлений главных, сегментарных бронхов, бронхов пирамиды. Хрящевые кольца придавали четкообразный вид внутренней поверхности ТБС, за счет их «выбухания» в просвет бронхов, трахеи. В норме внутренняя поверхность бронхов, их разветвления гладкие, с постепенным сужением диаметра к периферии. На ВБ не находили отображения слизистая, подслизистая оболочка, нет дифференциации мышечного слоя. Техника объемного преобразования – получение полупрозрачного изображения легких, где на фоне наружных контуров визуализировались все структуры трахеобронхиального дерева, дополняла данные ВБ в плане оценки наружной стенки, уточнения состояния и диаметра просвета структур ТБС. При fly through невозможны измерения вследствие искажений, связанных с их перспективой. Однако этот недостаток легко устранялся измерениями в зонах интереса по данным нативных срезов, полипозиционных переформатирований, изображений в MinIP- и MIP-режимах. Существенную роль в оценке макроструктуры бронхов играют

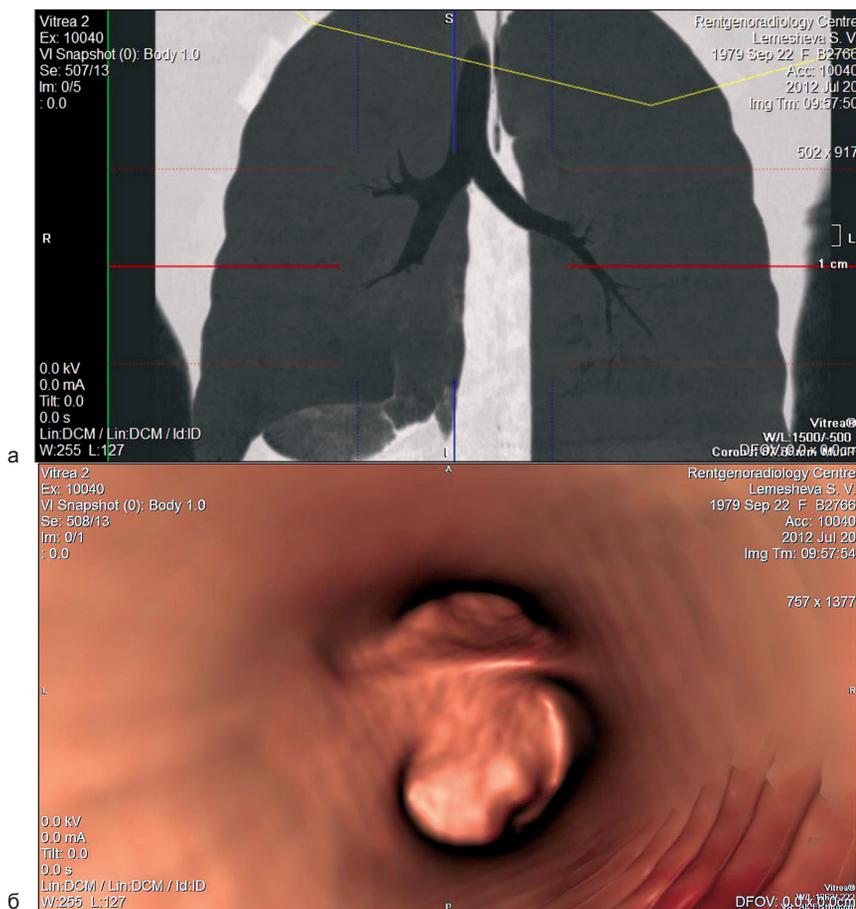


Рис. 1. МСКТ ВБ. Рак нижнедолевого бронха справа: а) MinIP, фронтальная реконструкция, в просвете нижнедолевого бронха бугристые массы, гиповентилиция нижней доли легкого справа; б) ВБ – бугристая опухоль на широком основании стенозирует просвет нижнедолевого бронха правого легкого ниже отхождения среднедолевого бронха

методики MinIP и MIP, позволяющие на фоне выделенных бронхиальных структур оценить как внутрипросветный компонент опухоли, так и связь его с легочной тканью, степень обструкции просвета элементов ТБС.

Проанализированы данные МСКТ ВБ у 35 больных раком легкого. В результате проведенного исследования по данным методик ВБ наблюдалось 3 варианта опухолевого поражения бронхов – преимущественно перибронхиальное, преимущественно внутрибронхиальное и смешанная форма инфильтрации. При внутрибронхиальном росте опухоли (10 больных центральным и 13 больных периферическим раком легкого с централизацией) ведущей методикой определения макроструктуры и границы поражения была fly through ВБ. Внутри просвета бронха визуализировались бугристые, полипообразные массы, расположенные, как правило, на широком основании, они суживали бронх вплоть до полной обструкции (рис.1).

Хрящевые структуры бронха в области поражения не визуализировались. При распространении поражения на область разветвления бронхов последняя теряла «заостренный» вид, увеличивалась, деформировалась. Аналогично вела себя карина трахеи при перибронхиальном распространении опухоли – из гладкой и пикообразной она превращалась в покрытое опухолевыми разрастаниями бесформенную структуру. Изображения трахеи и бронхов в MinIP- и MIP-режимах, 3D-объемных реконструкциях дополняли картину ВБ fly through, позволяя оценить связь внутрибронхиальных масс с легочной частью опухоли и тем самым получить целостное представление о распространенности рака легкого (рис. 2).

При перибронхиальной инфильтрации (4 пациента с центральным раком легкого) семиотическим признаком в режиме MinIP было локальное сужение просвета бронха различной степени. Место перехода патологически измененного участка в неизмененную ткань бронха являлось границей

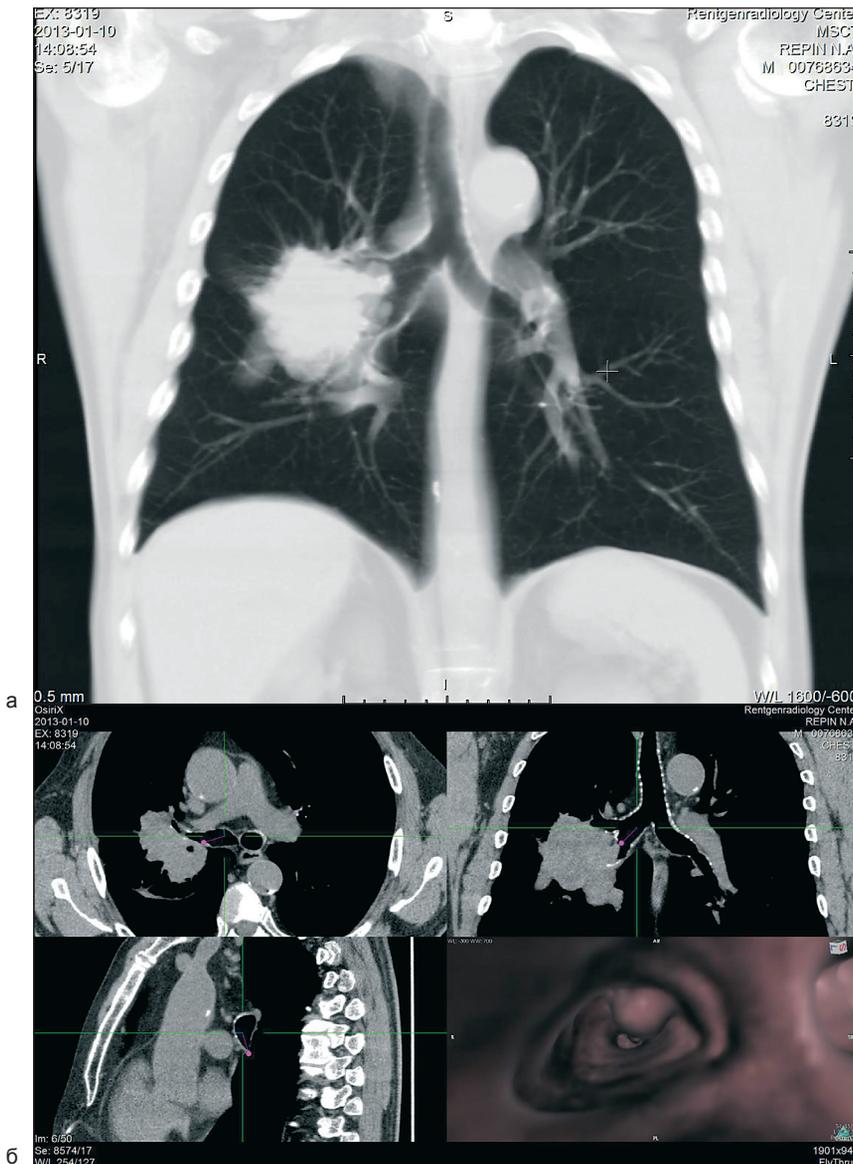


Рис. 2. МСКТ ВБ. Периферический рак правого легкого с централизацией: а) MIP, фронтальная реконструкция 20 мм, опухоль подрастает к верхнедолевому и промежуточному бронхам; б) ВБ – в просвете проксимальной части промежуточного бронха опухолевые массы

инфильтрации и выглядело как «штыкообразное» расширение просвета. Анализ показал наличие подвариантов перибронхиального роста опухоли – циркулярную, когда инфильтрировались все стенки бронха, и очагово-сегментарную, при которой опухоль поражала одну из стенок бронха. Методика fly through ВБ выявляла у данной группы пациентов, наряду с сужением просвета бронха, исчезновение четкообразности строения бронха за счет инфильтрации хрящевых полуколец.

Для смешанного варианта инфильтрации ТБС (6 больных центральным и 2 больных периферическим раком) было характерно сочетание симптомов обоих вариантов ВБ. При этом наряду с внутрибронхиальным компонентом опухоли определялся ее перибронхиальный рост по направлению к главным, долевым бронхам, трахее.

Одной из задач МСКТ при раке легкого является определение границы опухолевой инфильтрации,

ее распространенности на проксимальные отделы ТБС, что существенно для планирования операции. Это обусловлено тесной связью в области ворот легких бронхов, крупных артериальных и венозных сосудов, лимфатических узлов, фиброзных изменений как результата предшествующих воспалительных процессов, что делает затруднительным выявление опухолевой инфильтрации главных бронхов, трахеи по данным нативной КТ, однако существенно для планирования оперативного вмешательства [8]. Данные нативной МСКТ далеко не всегда позволяют полностью ответить на вопрос о поражении трахеи при раке легкого. Опухолевая инфильтрация может наблюдаться как при центральном, так и при периферическом раке с централизацией. Признаками инфильтрации при fly through ВБ главного бронха трахеи было сужение просвета, отсутствие визуализации хрящевых структур – бронх превращался в деформированную трубчатую структуру. Область сохранных хрящевых структур указывала на край опухолевой инфильтрации. По данным МСКТ ВБ нами выделено 3 варианта опухолевого поражения трахеи при раке легкого – преимущественно перитрахеальное (2 пациента), преимущественно внутрибронхиальное (3 пациента) и смешанная форма инфильтрации (1 больной). При первом варианте – перитрахеальной инфильтрации – ведущей методикой являлся анализ изображений минимальной интенсивности, позволивший уточнить данные первичной МСКТ. Семиотическим признаком в MinIP режиме инфильтрации наружной части трахеи опухолью было локальное сужение просвета трахеи. Граница инфильтрированных тканей, как и при поражении бронхов, определялась местом визуализации хрящевых колец и расширением просвета трахеи. При преимущественно внутритрахеальном росте опухоли ведущей методикой определения макроструктуры и границы поражения были ВБ и изображения в режиме MinIP, MIP. При этом хрящевые структуры не визуализировались, просвет представлялся или в виде суженной гладкой «трубы», или в просвете органа определялись бугристые, полипообразные массы. Хрящевые структуры зоны поражения не визуализировались (рис. 3).

В режиме полупрозрачных или оттененных поверхностей 3D-реконструкции носили вспомогательный характер, давая объемное представление о протяженности изменений, дополняли данные обеих методик в отношении как инфильтративных изменений, так и границ. Построение 3D-реконструкций позволяло получить объемное изображение зоны патологии и окружающих тканей, в том числе сосудов, сопоставив их с массивом опухоли, что позволяет осуществить виртуальную реконструкцию зоны оперативного вмешательства для оптимального выбора хирургической тактики.

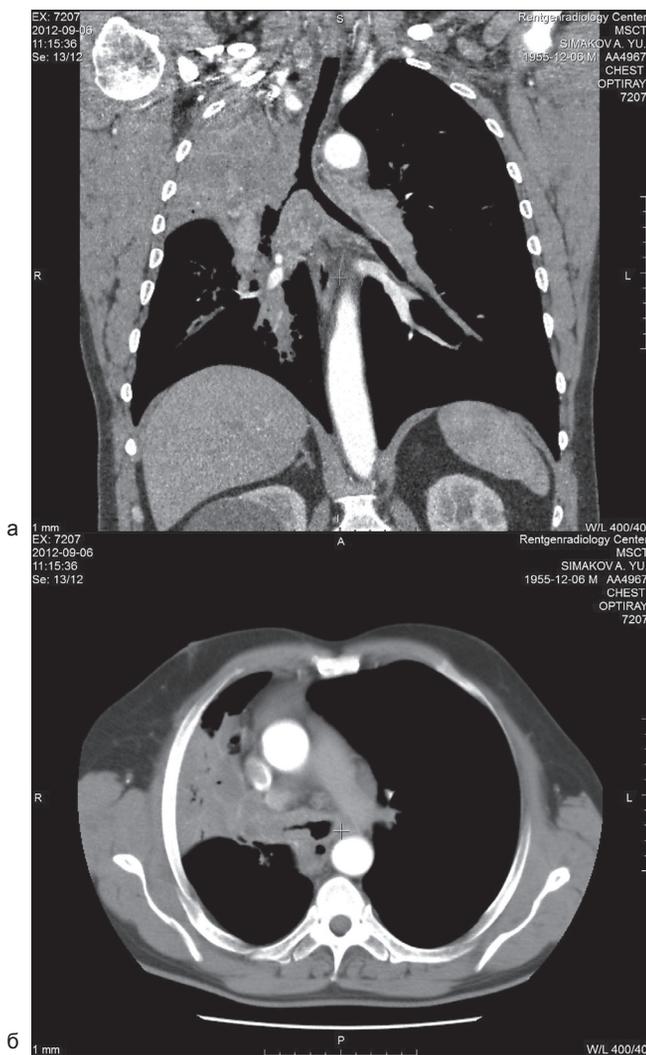


Рис. 3. МСКТ ВБ. Центральный рак верхней доли правого легкого, ателектаз верхней доли, распространение опухоли на главный бронх, трахею: а) MinIP, фронтальная реконструкция; б) аксиальный срез – правый главный бронх сужен за счет опухолевой инфильтрации, подозрение на опухолевое поражение трахеи

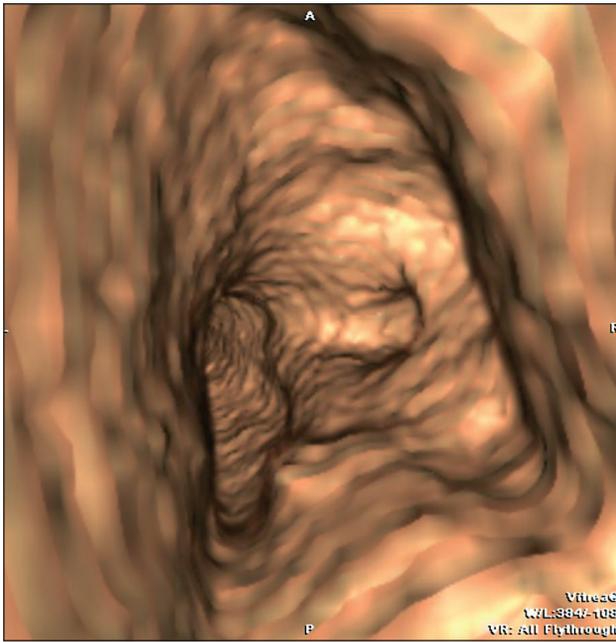


Рис. 4. ВБ. Вид из трахеи – правый главный бронх циркулярно сужен, опухоль распространяется на правую полуокружность трахеи и карину

У 5 больных было выявлено метастатическое поражение легких, лимфоузлов ворот органа (первичная опухоль: рак почки – 3, рак толстой кишки – 2). Часть очагов инфильтрировали сегментарные, долевые бронхи, пакеты увеличенных лимфатических узлов вызывали их сдавление, что приводило к нарушению вентиляции пораженных сегментов, долей легких вплоть до развития ателектаза. При

fly through ВБ пораженных бронхов отчетливо выявлялись суживающие просвет узловые образования, изменения макроструктуры стенки бронха в зоне инфильтрации, которые идентифицировались как вторичные очаги при сопоставлении с результатами анализа MinIP изображений зоны интереса, с данными нативной МСКТ. При сдавлении бронха пакетами метастатических лимфоузлов регистрировалось сужение просвета вплоть до его перекрытия без признаков инфильтрации стенки (рис. 4).

Проанализированы данные МСКТ ВБ 17 пациентов с доброкачественными образованиями трахеи (аденома, полип и др.). Для доброкачественных образований была характерна правильная форма образования, гладкая поверхность, однородная внутренняя структура, отсутствие инфильтрации стенки, разрушения хрящей стенки бронха. При локализации образования на слизистой опухоль визуализировалась в просвете бронха, вызывая его сужение (рис. 5).

Папилломатоз, полипы проявлялись визуализацией гладких, на ножке, правильной формы, исходящей из слизистой бронха структур. В ряде случаев внешнее давление прилежащего единичного увеличенного лимфатического узла может симулировать доброкачественную опухоль (4 пациента). Комплексный анализ данных нативной МСКТ и fly through ВБ позволял определить, что деформация, сужение просвета бронха связаны с наличием внешнего давления прилежащего к бронху лимфатического узла (рис. 6). Наличие визуальной информации давало возможность раз-

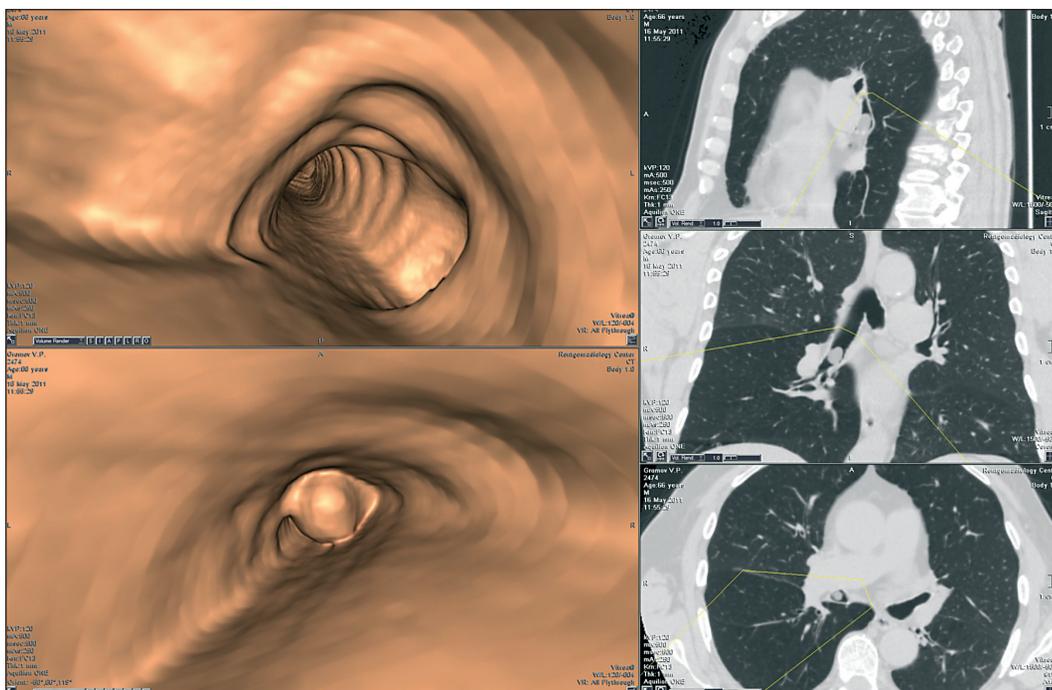


Рис. 5. ВБ МСКТ. Аденома правого промежуточного бронха – на нативных КТ (правая часть рис.) в просвете правого промежуточного бронха определяется образование, которое на ВБ исходит из слизистой стенки бронха. Опухоль с ровными четкими контурами, макроструктура бронха сохранена

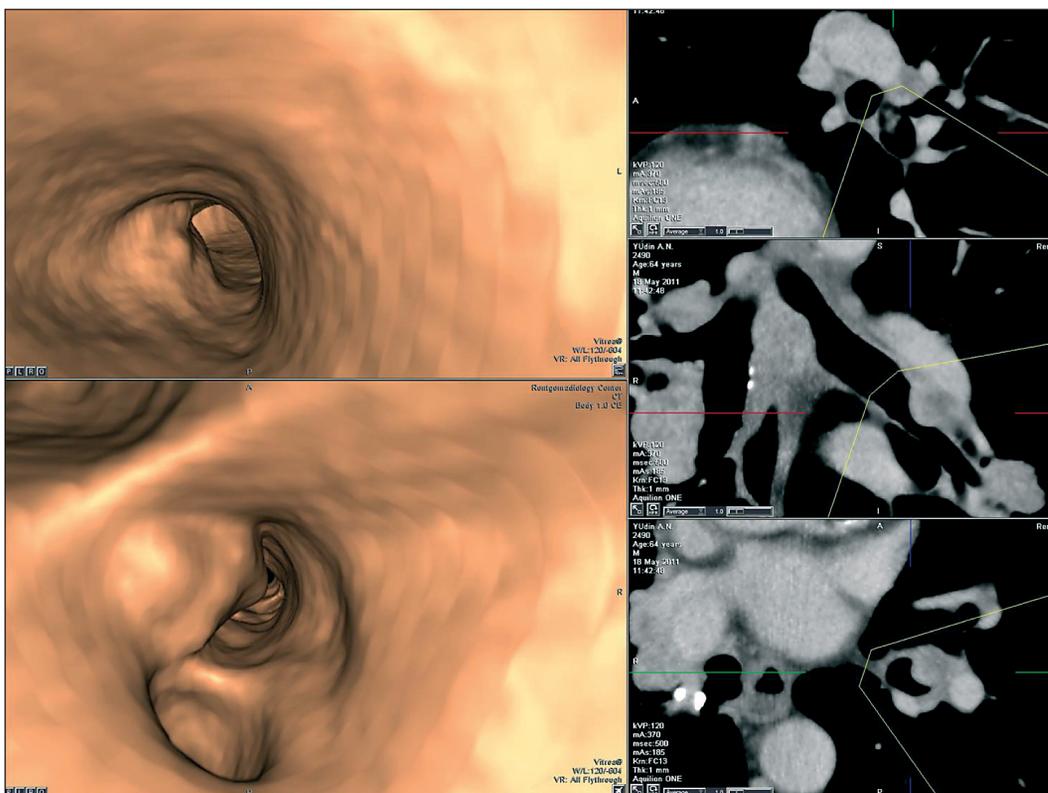


Рис. 6. МСКТ ВБ. Деформация стенки бронха под внешним воздействием. В дистальном отделе левого нижнедолевого бронха определяется прилежащий к бронху лимфоузел, деформирующий просвет бронха без деструкции его хрящей. По данным морфологии (ФБС) – в лимфоузле признаки воспалительных изменений

работать «дорожную карту» для выполнения ФБС с целью определения оптимального места забора материала для цитологического исследования, рассчитать глубину пункции стенки пораженной части бронха.

Как показал сочетанный анализ нативных данных МСКТ и методик ВБ, данный подход обладает высокой эффективностью в предсказательном тесте природы как первичного, так и вторичного поражения бронхов. Для доброкачественных образований (аденома, полип и др.) было характерно наличие ножки, связывающей образование и слизистую трахеи, стенка которой не была утолщена или инфильтрирована. Доброкачественное образование пролябировало в просвет органа, имело правильную форму, гладкую поверхность, однородную структуру. Для злокачественного поражения было характерно наличие в просвете бугристых опухолевых масс, исчезновение кольцевидной структуры за счет разрушения хрящей. При перибронхо-трахеальном росте определялось

сужение просвета с исчезновением кольцевидных хрящевых структур.

В таблице представлены сравнительные данные по оценке поражения структур ТБС по результатам нативной МСКТ и сочетанного анализа нативной и ВБ МСКТ. Дополнительное применение ВБ дало возможность более точного предсказания распространенности опухолевого процесса.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что методики постпроцессинговой обработки нативных данных МСКТ позволяют получить дополнительную информацию о ТБС при раке легкого, вторичном поражении, доброкачественных образованиях. В отличие от ранее проведенных исследований [11, 12, 19, 21], когда при анализе использовалась только методика fly through ВБ в отрыве от результатов постпроцессинговых реформаций и нативной МСКТ, нами применялся комплексный анализ всех данных, что позволило повысить информативность

Таблица

Методики ВБ в уточнении опухолевого поражения ТБС нативной МСКТ

Признак	Всего больных	Нативные данные МСКТ	MinIP, ВБ, 3D, MIP
Опухолевое поражение бронха	57	41 (71,92 %)	57 (100 %)
Распространение на главный бронх	15	10 (66,66 %)	14 (93,33 %)
Распространенность на трахею	6	3 (50 %)	6 (100 %)

МСКТ в целом и относительно поражения ТБС в частности, что не позволяет согласиться с мнением вышеприведенных авторов об ограниченных возможностях ВБ при патологии легких. Большинство работ, посвященных ВБ, основаны на отдельных клинических наблюдениях и данных литературы [13, 14, 16, 17]. Наше исследование проведено на основе анализа значительного клинического материала с разработкой семиотических признаков поражения ТБС, определением диагностической ценности методик ВБ и их сочетанного анализа с результатами нативной МСКТ. В целом наше мнение о необходимости широкого применения

в клинической практике МСКТ ВБ совпадает с результатами работ последних лет [13–15].

Заключение

Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии с возможностями мультипланарных и объемных реконструкций, постпроцессинговой обработки изображений – это оптимальный метод уточнения опухолевого поражения бронхов, трахей, его распространенности при раке легкого, проведения дифференциальной диагностики внешнего давления на бронх от его опухолевого поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)* / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 250 с.
2. Котляров П.М., Тамирханов З.С., Флеров К.Е., Гомболевский В.А., Черниченко Н.В., Нуднов Н.В., Солодкий В.А. Виртуальная бронхоскопия в диагностике рака легкого и его распространенности, мониторинге послеоперационных изменений. Вестник РНЦПР Минздрава России. 2013; 4 (13): 3.
3. Котляров П.М., Нуднов Н.В., Егорова Е.В. Мультиспиральная компьютерно-томографическая виртуальная бронхоскопия при бронхоэктатической болезни и остеондропластической бронхопатии. Пульмонология. 2014; 24: 64–68.
4. Котляров П.М. Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений трахей. Пульмонология. 2016; 26 (3): 261–266.
5. Котляров П.М., Тамирханов З.С., Щербихина Е.В. Мультипланарные реконструкции и виртуальная бронхоскопия в оценке состояния трахео-бронхиальной системы по данным мультисрезовой компьютерной томографии. Лучевая диагностика и терапия. 2011; 2 (2): 50–55.
6. Котляров П.М. Многосрезовая компьютерная томография легких – новый этап развития лучевой диагностики заболеваний легких. Медицинская визуализация. 2011; 4: 14–20.
7. Сдвижков А.М., Юдин А.Л., Кожанов Л.Г., Сологубова Г.Ф., Кулагин А.Л. Мультиспиральная компьютерная томография с трехмерным моделированием в диагностике и лечении онкологических больных. Вестник Московского онкологического общества. 2009; 3: 1–4.
8. Харченко В.П., Гваришвили А.А., Елтышев Н.А., Васильев О.А., Нечипоренко Л.П. Обследование и лечение больных с первично-множественными злокачественными опухолями органов дыхания. Вестник РНЦПР Минздрава России. 2004; 3: 16–19.
9. Adamczyk M., Tomaszewski G., Naumczyk P., Kluczevska E., Walecki J. Usefulness of computed tomography virtual bronchoscopy in the evaluation of bronchi divisions. Pol J Radiol. 2013 Jan; 78 (1): 30–41. doi: 10.12659/PJR.883765.
10. Aliannejad R. Comment on «Comparison of virtual bronchoscopy to fiber-optic bronchoscopy for assessment of inhalation injury severity». Burns. 2015; 41 (7): 1613–1615. doi: 10.1016/j.burns.2015.05.030.
11. Asano F. Virtual bronchoscopy. Kyobu Geka. 2007 Jul; 60 (8 Suppl): 739–44.
12. Bauer T.L., Steiner K.V. Virtual bronchoscopy: clinical applications and limitations. Surg Oncol Clin N Am. 2007 Apr; 16 (2): 323–8. doi: 10.1016/j.soc.2007.03.005. doi: 10.1016/j.soc.2007.03.005.
13. Das K.M., Lababidi H., Al Dandan S., Raja S., Sakkijha H., Al Zoum M., Aldosari K., Larsson S.G. Computed tomography virtual bronchoscopy: normal variants, pitfalls, and spectrum of common and rare pathology. Can Assoc Radiol J. 2015 Feb; 66 (1): 58–70. doi: 10.1016/j.carj.2013.10.002.
14. Debnath J., George R.A., Satija L., Ahmed S., Rai S.P., Roy S. Virtual bronchoscopy in the era of multi-detector computed tomography: Is there any reality? Med J Armed Forces India. 2013 Jul; 69 (3): 305–10. doi: 10.1016/j.mjafi.2012.12.005.
15. Gutiérrez R., Rodríguez S.D., Ros Lucas J.A. Torsion of middle lobe after lobectomy: correlation between optical bronchoscopy computed tomography virtual bronchoscopy. Arch Bronconeumol. 2015 Jul; 51 (7): 355. doi: 10.1016/j.arbres.2014.06.007.
16. Hussein S.R. Role of virtual bronchoscopy in the evaluation of bronchial lesions: a pictorial essay. Curr Probl Diagn Radiol. 2013 Mar-Apr; 42 (2): 33–9. doi: 10.1067/j.cpradiol.2012.05.005.
17. Luo M., Duan C., Qiu J., Li W., Zhu D., Cai W. Diagnostic Value of Multidetector CT and Its Multiplanar Reformation, Volume Rendering and Virtual Bronchoscopy Postprocessing Techniques for Primary Trachea and Main Bronchus Tumors. PLoS One. 2015 Sep 2; 10 (9). doi: 10.1371/journal.pone.0137329.
18. Sano A., Tsuchiya T. J. Virtual Bronchoscopy Using OsiriX. J Bronchology Interv Pulmonol. 2014 Apr; 21 (2): 113–6. doi: 10.1097/LBR.0000000000000051.
19. Okimasa S., Shibata S., Awaya Y. Virtual et al. bronchoscopy aids management of lung cancer. Respirology. 2007 Jul; 12 (4): 607–9.
20. Jugpal T.S., Garg A., Sethi G.R. Multi-detector computed tomography imaging of large airway pathology: A pictorial review. World J. Radiol. 2015; 7 (12): 459–474. doi: 10.4329/wjr.v7.i12.459.
21. Bakir B., Tüzün U., Terzibaşıoğlu E., Dursun M., Güven K., Salmalıoğlu A., Tunacı A. The diagnostic efficiency of multislice CT virtual bronchoscopy in detecting endobronchial tumors. Tuberk Toraks. 2008; 56 (1): 43–9. [in Turkish]

Поступила 22.07.16

Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котляров Петр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, ФГБУ «РНЦПР» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: marnad@list.ru. SPIN-код: 1781-2199.

Сергеев Николай Иванович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, ФГБУ «РНЦПР» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: sergeevnickolay@yandex.ru. SPIN-код: 2408-6502.

Ребрикова Вера Александровна, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, ФГБУ «РНЦПР» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: marnad@list.ru.

Татарникова Ольга Валерьевна, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, ФГБУ «РНЦПР» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: marnad@list.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

VIRTUAL MULTISLICE-CT-BRONCHOSCOPY AS A DIAGNOSTIC TOOL IN PATIENTS WITH BRONCHIAL TUMORS

P.M. Kotlyarov, N.I. Sergeev, V.A. Rebrikova, O.V. Tatarnikova

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Russia, Moscow
86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia. E-mail: mailbox@ncrr.rssi.ru

Abstract

Purpose: to study the role of virtual multislice-CT-bronchoscopy in the detection of bronchial tumors and assessment of bronchial tumor extension. **Material and methods.** Findings of the virtual multislice-CT-bronchoscopy were analyzed in 61 patients with primary and secondary bronchial tumors. Virtual multislice-CT-bronchoscopy was performed using the AquilionONE (320-slice) CT scanner. **Results.** Virtual bronchoscopy revealed 3 types of bronchial involvement: peribronchial, intrabronchial and mixed tumor infiltrations. The virtual fly through bronchoscopy was used to assess the macrostructure and tumor margins in patients with intrabronchial tumor growth. Broad-based polypoid masses causing the obstructing narrowing of the bronchus were visualized inside the bronchial lumen. The narrowing of the bronchial lumen and no visualization of the cartilaginous structures (the bronchus turned into the deformed tubular structure) were the signs of infiltration of the main bronchi and the trachea. In patients with lung and hilar lymph node metastases, infiltration of segmental and lobar bronchi led to the impaired ventilation of the affected segments or lobes of the lungs, thus resulting in the development of atelectasis. In patients with benign tumors, the lesion was characterized by the regular shape, smooth surface and homogeneous internal structure, as well as the absence of infiltration of the bronchial wall. **Conclusion.** Virtual multislice-CT-bronchoscopy with multiplanar and three dimensional reconstruction is a reliable noninvasive method for accurate diagnosis of bronchial involvement and the differential diagnosis between extrinsic pressure on the bronchial tree and bronchial tumor.

Key words: virtual bronchoscopy, multispiral computed tomography, bronchial tumors.

REFERENCES

1. Cancer incidence in Russia in 2014 / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2016. 250 p. [in Russian]
2. Kotlyarov P.M., Temirkhanov Z.S., Flerov K.E., Gombolevsky V.A., Chernichenko N.V., Nudnov N.V., Solodky V.A. Virtual bronchoscopy in diagnosis of lung cancer and monitoring of postoperative changes. Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology and Russian Ministry of Health. 2013; 4 (13): 3. [in Russian]
3. Kotlyarov P.M., Nudnov N.V., Egorova E.V. Virtual multislice-CT-bronchoscopy in patients with bronchiectasis and osteochondroplastic bronchopathy. Pulmonology. 2016; 24: 64–68. [in Russian]
4. Kotlyarov P.M. Virtual multislice-CT-bronchoscopy in diagnosis of tracheal tumors. Pulmonology. 2016; 26 (3): 261–266. [in Russian]
5. Kotlyarov P.M., Temirkhanov Z.S., Shcherbakhina E.V. Multiplanar reconstructs and virtual multislice-CT-bronchoscopy in the evaluation of trachea and bronchial tree. Radiation diagnostics and therapy. 2011; 2 (2): 50–55. [in Russian]
6. Kotlyarov P.M. Multi-slice CT of the lung is a novel approach to lung imaging. Medical visualization. 2011; 4: 14–20. [in Russian]
7. Sdvizhkov A.M., Yudin A.L., Kozhanov L.G., Sologubova G.F., Kulagin A.L. Multispiral computed tomography with 3D reconstruction in diagnosis and treatment of cancer patients. Bulletin of Moscow Cancer Society. 2009; 3: 1–4. [in Russian]
8. Kharchenko V.P., Gvarishvili A.A., Eltyshv N.A., Vasilyev O.A., Nechiporenko L.P. Examination and treatment of patients with multiple primary lung tumors. Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology and Russian Ministry of Health. 2004; 3: 16–19. [in Russian]
9. Adamczyk M., Tomaszewski G., Naumczyk P., Kluczevska E., Walecki J. Usefulness of computed tomography virtual bronchoscopy in the evaluation of bronchi divisions. Pol J Radiol. 2013 Jan; 78 (1): 30–41. doi: 10.12659/PJR.883765.
10. Aliannejad R. Comment on Comparison of virtual bronchoscopy to fiber-optic bronchoscopy for assessment of inhalation injury severity. Burns. 2015; 41 (7): 1613–1615. doi: 10.1016/j.burns.2015.05.030.
11. Asano F. Virtual bronchoscopy. KyobuGeka. 2007 Jul; 60 (8 Suppl): 739–44.
12. Bauer T.L., Steiner K.V. Virtual bronchoscopy: clinical applications and limitations. Surg Oncol Clin N Am. 2007 Apr; 16 (2): 323–8. doi: 10.1016/j.soc.2007.03.005. doi: 10.1016/j.soc.2007.03.005.
13. Das K.M., Lababidi H., Al Dandan S., Raja S., Sakkijha H., Al Zoum M., Al Dosari K., Larsson S.G. Computed tomography virtual bronchoscopy: normal variants, pitfalls, and spectrum of common and rare pathology. Can Assoc Radiol J. 2015 Feb; 66 (1): 58–70. doi: 10.1016/j.carj.2013.10.002.
14. Debnath J., George R.A., Satija L., Ahmed S., Rai S.P., Roy S. Virtual bronchoscopy in the era of multi-detector computed tomography: Is there any reality? Med J Armed Forces India. 2013 Jul; 69 (3): 305–10. doi: 10.1016/j.mjafi.2012.12.005.
15. Gutiérrez R., Rodríguez S.D., Ros Lucas J.A. Torsion of middle lobe after lobectomy: correlation between optical bronchoscopy computed tomography virtual bronchoscopy. Arch Bronconeumol. 2015 Jul; 51 (7): 355. doi: 10.1016/j.arbres.2014.06.007.
16. Hussein S.R. Role of virtual bronchoscopy in the evaluation of bronchial lesions: a pictorial essay. Curr Probl Diagn Radiol. 2013 Mar-Apr; 42 (2): 33–9. doi: 10.1067/j.cpradiol.2012.05.005.
17. Luo M., Duan C., Qiu J., Li W., Zhu D., Cai W. Diagnostic Value of Multidetector CT and Its Multiplanar Reformation, Volume Rendering and Virtual Bronchoscopy Postprocessing Techniques for Primary Trachea and Main Bronchus Tumors. PLoS One. 2015 Sep 2; 10 (9): e0137329. doi: 10.1371/journal.pone.0137329.
18. Sano A., Tsuchiya T.J. Virtual Bronchoscopy Using OsiriX. J Bronchology Interv Pulmonol. 2014 Apr; 21 (2): 113–6. doi: 10.1097/LBR.0000000000000051.
19. Okimasa S., Shibata S., Awaya Y. Virtual et al. bronchoscopy aids management of lung cancer. Respirology. 2007 Jul; 12 (4): 607–9.
20. Jugpal T.S., Garg A., Sethi G.R. Multi-detector computed tomography imaging of large airway pathology: A pictorial review. World J Radiol. 2015; 7 (12): 459–474. doi: 10.4329/wjr.v7.i12.459.
21. Bakir B., Tüzün U., Terzibaşoğlu E., Dursun M., Güven K., Salmaslıoğlu A., Tunaci A. The diagnostic efficiency of multislice CT virtual bronchoscopy in detecting endobronchial tumors. Tuberk Toraks. 2008; 56 (1): 43–9. [in Turkish].

Received 22.07.16
Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Kotlyarov Pyetr M., MD., Professor, Head of Scientific Department of Novel Imaging Technologies, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (Moscow, Russia). E-mail: marnad@list.ru. SPIN-code: 1781-2199.

Sergeev Nikolay I., MD., PhD., Principal Investigator, Scientific Department of Novel Imaging Technologies, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (Moscow, Russia). E-mail: sergeevnickolay@yandex.ru. SPIN-код: 2408-6502.

Rebrikova Vera A., Junior Researcher, Scientific Department of Novel Imaging Technologies, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (Moscow, Russia). E-mail: marnad@list.ru.

Tatarnikova Olga V., Junior Researcher, Scientific Department of Novel Imaging Technologies, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (Moscow, Russia). E-mail: marnad@list.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ И ПРОГНОЗЕ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.И. Чернов^{1,2}, Т.Л. Кравчук¹, Р.В. Зельчан^{1,2}, В.Е. Гольдберг¹, Н.О. Попова¹,
Е.И. Симолина¹, В.В. Высоцкая¹, Ю.В. Белевич¹, И.Г. Синилкин^{1,2},
А.А. Медведева^{1,2}, О.Д. Брагина^{1,2}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск¹
Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru¹

Аннотация

Цель исследования – сравнение диагностической эффективности равновесной радионуклидной вентрикулографии (РРВГ) и ЭКГ-синхронизированной перфузионной томосцинтиграфии миокарда (ЭКГ-ПКСМ) в оценке и прогнозе кардиотоксичности цитостатической химиотерапии у больных раком молочной железы. **Материал и методы.** В исследование включены 67 больных раком молочной железы ($44 \pm 4,9$ года), без инструментальных признаков существенной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Больные получали цитостатическую терапию на основе доксорубицина в курсовой дозе 50 мг/м². Всем обследуемым трижды выполнялась РРВГ (n=33) или ЭКГ-ПКСМ (n=34): до начала химиотерапии, через 1 ч после первого введения доксорубицина (до введения других цитостатиков), а также после завершения 4-го курса цитостатического лечения. **Результаты.** На фоне введения доксорубицина в дозе 50 мг/м² оказалось, что у 11 пациенток по данным РРВГ и 14 больных по данным ЭКГ-ПКСМ происходит значительное (на 10 % и более) снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Значимое угнетение систолической функции в этой группе больных сохранялось и после завершения 4-го курса лечения. При индивидуальном анализе результатов сцинтиграфии, выполненной после завершения 4-го курса химиотерапии на суммарной дозе доксорубицина 200 мг/м², оказалось, что критерий снижения ФВЛЖ на 10 % и более в ответ на первое введение доксорубицина позволяет прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности. **Заключение.** Методы РРВГ и ЭКГ-ПКСМ могут с равной эффективностью применяться для оценки влияния цитостатической химиотерапии на функцию сердечной мышцы у больных раком молочной железы. Снижение ФВЛЖ на 10 % и более в ответ на первое введение доксорубицина является предиктором развития кумулятивной кардиотоксичности.

Ключевые слова: равновесная радионуклидная вентрикулография, ЭКГ-синхронизированная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, антрациклин индуцированная кардиотоксичность, рак молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных новообразований у женщин [1, 2]. Полихимиотерапия при РМЖ используется как самостоятельный метод при неоперабельных процессах, а также в качестве одного из этапов комбинированного лечения, что позволяет увеличивать продолжительность и улучшать качество жизни больных, а в ряде случаев добиваться полного их излечения [3].

В то же время кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов является одним из серьезных осложнений лекарственного лечения злокачественных новообразований и требует пристального внимания к больным, получающим антрациклины и антрацендионы. В основе повреждающего действия химиопрепаратов на миокард лежит прямое повреждение кардиомиоцита [4]. По-

бочные кардиальные эффекты могут развиваться непосредственно после введения антрациклинового антибиотика, а также проявляться через месяцы и годы после лечения.

В зависимости от сроков развития и механизма повреждающего действия кардиотоксичность может быть острой и хронической (кумулятивная). Острая кардиотоксичность может развиваться в момент введения химиопрепарата или непосредственно после него (через несколько часов). Как правило, изменения являются обратимыми и регрессируют в течение 1 мес. Однако в ряде случаев острая кардиотоксичность является угрожающим жизни осложнением и предшествует развитию сердечной недостаточности [5–10]. Хроническая кардиотоксичность развивается в период от 1 мес до 30 лет, подразделяется на раннюю, диагности-

руемую в течение первого года, и позднюю, диагностируемую в период от 1 года до 30 лет (пик 7–10 лет). Основным проявлением кумулятивной токсичности является нарушение сократительной способности миокарда, развитие дегенеративной кардиомиопатии с левожелудочковой недостаточностью, вплоть до дилатационной застойной кардиомиопатии.

Предсказывающим фактором для развития кардиотоксичности при лечении доксорубицином является снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более чем на 4 % после достижения кумулятивной дозы препарата 200 мг/м² [11]. Данный фактор имеет 90 % чувствительности и 72 % специфичности в прогнозировании поздней кардиотоксичности и, по мнению авторов, может быть использован в идентификации пациентов, имеющих высокий и низкий риск развития антрациклиновой кардиотоксичности. Диагностическая ценность исследования функции миокарда именно на дозе 200 мг/м² подтверждена и в других исследованиях [10, 12]. Ряд авторов считают, что кумулятивная доза 200 мг/м² является критической для выявления кардиотоксичности [13–15]. Даже на низких кумулятивных дозах антрациклинов у значительного числа пациентов может развиваться дисфункция сердца [16, 17]. Исследователи из клиники Мауо (США) при проведении стандартного режима химиотерапии АС при раке молочной железы установили, что часто наблюдаемое снижение ФВЛЖ регистрируется у больных через 3 нед после завершения 4-го курса химиотерапии [18], т.е. при достижении уже упоминавшейся дозы 200 мг/м².

Вместе с тем до сих пор отсутствуют методы, позволяющие с высокой степенью достоверности выявлять группы риска уже на момент начала терапии антрациклиновыми антибиотиками, что позволило бы предупреждать развитие тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в процессе проведения противоопухолевого лечения.

В настоящее время в мировой практике для определения кардиотоксических осложнений успешно используется равновесная радионуклидная вентрикулография (РРВГ) [15]. Популярность этого метода обусловлена высокой воспроизводимостью при определении параметров сократительной способности сердца, которая практически не зависит от квалификации врача, выполняющего исследование [5]. При этом с помощью РРВГ невозможно оценить состояние перфузии миокарда. Такая оценка чрезвычайно важна для динамического наблюдения за состоянием левого желудочка у больных, которые, помимо химиопрепаратов, получают лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований грудной клетки. По данным ряда авторов, радиационное воздействие на сердце сопровождается локальными нарушениями микроциркуляции миокарда, определяемыми

с помощью перфузионной сцинтиграфии. ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ЭКГ-ПСМ) позволяет не только диагностировать динамику изменения перфузии сердца [6], но и оценивать общую и локальную сократимость. Доказано, что данный метод может использоваться для динамического наблюдения за коронарным кровотоком в процессе лучевой терапии онкологических заболеваний грудной клетки. Вместе с тем возможность применения ЭКГ-ПСМ миокарда для оценки кардиотоксичности химиотерапии остается неизученной.

Целью исследования явилось сравнение диагностической эффективности РРВГ и ЭКГ-ПСМ в оценке и прогнозе кардиотоксичности химиотерапии у больных раком молочной железы.

Материал и методы

В исследование включены 67 женщин (средний возраст – 44 ± 4,9 года) с впервые диагностированным, морфологически верифицированным неоперабельным раком молочной железы без существенной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, ранее не получавших противоопухолевую химиотерапию (ХТ). Больные получали 4 курса химиотерапии доксорубицинсодержащими режимами. Доксорубицин в дозе 50 мг/м² на курс применялся в комбинации со следующими препаратами: циклофосфан (500 мг/м²) + +5-фторурацил (500 мг/м²) – 34 больных и таксотер (75 мг/м²) – 33 пациентки.

Все обследуемые были разделены на 2 группы: 33 пациентки, которым проводилась РРВГ, и 34 больных РМЖ, которым выполнялась ЭКГ-ПСМ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, основному заболеванию и режимам химиотерапии. Исследования выполняли на двухдетекторной гамма-камере «Ecam-180» (Siemens) до начала комбинированной химиотерапии, через 1 ч после первого введения доксорубицина (до введения других цитостатиков) и после завершения 4-го курса ХТ.

Для проведения РРВГ использовали меченные ^{99m}Tc *in vivo* эритроциты в дозе 555 МБк. Исследование проводили в левой косо́й проекции 35–45° с наклоном детектора в каудальном направлении на 10–15° для лучшей визуализации предсердий и желудочков. Запись проводили в матрицу 64×64, с набором 100–200 тыс. импульсов на кадр. По данным РРВГ были оценены следующие параметры: ФВЛЖ; время наступления окончания систолы; время наступления максимальной скорости изгнания; максимальная скорость изгнания; отношение времени наступления максимальной скорости изгнания к времени сердечного цикла; фракция первой трети изгнания; время наступления максимальной скорости наполнения; отношение времени наступления максимальной скорости наполнения

к времени диастолы; фракция первой трети наполнения; скорость первой трети наполнения.

Регистрацию ЭКГ-ПССМ проводили после введения 740 МБк ^{99m}Tc -технетрила в состоянии покоя. При оценке состояния миокарда до и после первого введения доксорубицина инъекцию радиофармпрепарата выполняли однократно. В этом случае исходное сканирование проводили непосредственно перед введением химиотерапевтического препарата, а второе исследование через 1,5–2 ч после первого.

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию выполняли в ЭКГ-синхронизированном режиме (8 кадров за сердечный цикл) при настройке гамма-камеры на фотопик излучения ^{99m}Tc (140 кэВ) при ширине энергетического окна дифференциального дискриминатора 15 %. Для исследования использовали высокоразрешающий параллельный коллиматор для низких энергий излучения. Изображение регистрировали в 64 проекциях в матрицу 64×64. Время экспозиции на одну проекцию составляло 25 с. Обработку томограмм проводили с помощью программного пакета QGS – Quantitative Gated SPECT фирмы Cedars-Sinai Medical Center (США). По результатам исследования вычисляли следующие показатели: ФВЛЖ, конечный диастолический объем левого желудочка, конечный систолический объем левого желудочка (КСО), максимальную скорость изгнания (МСИ), максимальную скорость заполнения, среднюю скорость заполнения первой трети диастолы, время наступления максимальной скорости заполнения, размер нарушения движения стенки левого желудочка, размер нарушения систолического утолщения, индекс нарушения движения стенки левого желудочка, индекс нарушения систолического утолщения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA. Для оценки отличий количественных признаков между группами использовали непараметрический тест Манна – Уитни. Статистическую значимость динамики изменения количественных показателей оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий χ^2 для парных значений. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимали равным 0,05. Результаты представлены как $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение.

Результаты

До проведения полихимиотерапии каких-либо кардиологических жалоб пациенты исследуемой группы не предъявляли. По данным ЭКГ-ПССМ до начала лекарственного противоопухолевого лечения ни у кого из обследуемых не было выявлено нарушений перфузии и сократительной способности миокарда левого желудочка.

Во время проведения химиотерапии и непосредственно после нее кардиологические жалобы предъявляли 20 (29,9 %) пациенток: в 4 (5,9 %) случаях наблюдались кардиалгии, в 5 (7,5 %) – перебои в работе сердца, в 11 (16,4 %) – учащенное сердцебиение. При этом существенных изменений ЭКГ-параметров на фоне введения доксорубицина выявлено не было.

По данным РРВГ на фоне введения доксорубицина в дозе 50 мг/м² было выявлено снижение ФВЛЖ с $57,8 \pm 5,4$ до $54,9 \pm 6,1$ ($p < 0,05$). При этом оказалось, что у 11 (33 %) из 33 обследованных происходит значимое (на 10 % и более от исходного значения) снижение ФВЛЖ. Указанные лица были выделены в 1-ю группу с проявлением «острой» кардиотоксичности. Пациенты без значимых изменений фракции выброса левого желудочка (менее 10 %) составили 2-ю группу – без признаков «острой» кардиотоксичности. Следует отметить, что кардиологические жалобы после первого курса ХТ предъявляли 4 (36 %) больных первой и 7 (32 %) – второй группы.

У пациенток 1-й группы после введения доксорубицина в дозе 50 мг/м² по данным РРВГ наблюдалось значимое снижение фракции выброса левого желудочка – до $46,3 \pm 6,1$ % в сравнении с $54,1 \pm 5,7$ % до начала терапии ($p < 0,01$). Кроме того, введение антрациклинового антибиотика приводило к увеличению времени наступления максимальной скорости изгнания – с $120,0 \pm 34,0$ мсек до $157,3 \pm 41,3$ мсек ($p < 0,05$) и к уменьшению максимальной скорости изгнания с $657,0 \pm 139,4$ мсек до $558,5,3 \pm 137,0$ мсек ($p > 0,05$). Одновременно статистически значимо увеличивался такой показатель, как отношение времени наступления максимальной скорости изгнания к времени сердечного цикла – с $14,9 \pm 3,2$ % до $17,3 \pm 3,4$ % ($p < 0,05$). Наблюдалось также статистически незначимое снижение других «скоростных» показателей, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка: времени наступления максимальной скорости заполнения, скорости первой трети наполнения и отношения времени максимальной скорости наполнения к времени диастолы. Таким образом, все перечисленные изменения характеризуют развитие систолической дисфункции сердца у пациенток 1-й группы в ответ на введение доксорубицина в дозе 50 мг/м². У пациенток 2-й группы в данной контрольной точке названные показатели варьировали в пределах исходных значений.

Повторное исследование на кумулятивной дозе доксорубицина 200 мг/м² выявило достоверное снижение фракции выброса левого желудочка по сравнению с исходным – с $54,1 \pm 5,7$ % до $47,7 \pm 6,6$ % ($p < 0,05$) – у пациенток 1-й группы. Следует отметить, что «скоростные» показатели, изменение которых было отмечено при введении 1-й дозы доксорубицина, в данной контрольной точке достоверно не отличались от своих перво-

начальных значений. Во 2-й группе пациентов не было выявлено сколько-нибудь значимых изменений ни по одному показателю, определяемому по РРВГ.

Вместе с тем при индивидуальном анализе показателей РРВГ было установлено, что только у 5 (45 %) из 11 больных 1-й группы при повторном обследовании на кумулятивной дозе 200 мг/м² наблюдалось значимое (на 10 % и более) снижение фракции выброса левого желудочка. Во 2-й группе статистически значимое снижение данного показателя в указанной контрольной точке было отмечено у 4 (18 %) из 22 больных. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что выявляемое на РРВГ снижение ФВЛЖ на 10 % и более в ответ на первое введение доксорубицина позволяет с чувствительностью 45 % и специфичностью 82 % прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности.

По результатам анализа данных ЭКГ-ПМС на фоне введения доксорубицина в дозе 50 мг/м² было выявлено статистически значимое снижение ФВЛЖ – с $61,2 \pm 9,7$ до $54,3 \pm 7,1$ ($p < 0,05$). При этом оказалось, что у 14 (41 %) пациентов происходит весьма значительное (на 10 % и более) снижение этого показателя. Указанные лица были выделены в первую группу с проявлением «острой» кардиотоксичности. 20 пациенток с отсутствием значимых изменений фракции выброса левого желудочка (менее 10 %) составили вторую группу – без признаков «острой» кардиотоксичности. Кардиологические жалобы после первого курса химиотерапии предъявляли 5 (35,7 %) больных первой группы и 6 (30 %) второй.

По исходным показателям сократительной способности левого желудочка группы статистически не различались между собой. После первого введения доксорубицина помимо снижения фракции выброса с $62,7 \pm 8,6$ до $54,3 \pm 7,1$ в группе с проявлением «острой» кардиотоксичности наблюдалось значимое увеличение конечно-систолического объема левого желудочка и снижение максимальной скорости изгнания, что свидетельствует о появлении систолической дисфункции сердца. Введение доксорубицина в дозе 50 мг/м² вызывало также нарушение локальной сократимости левого желудочка, что проявлялось в достоверном увеличении размера нарушения движения стенки левого желудочка.

После проведения четырех курсов полихимиотерапии в группе пациенток с проявлением «острой» кардиотоксичности сохранялось статистически значимое снижение фракции выброса, увеличение конечно-систолического объема левого желудочка и снижение максимальной скорости изгнания. При индивидуальном анализе результатов сцинтиграфии, зарегистрированной после введения доксорубицина в кумулятивной дозе 200 мг/м², оказалось, что снижение ФВЛЖ на 10 % и более

отмечалось у 7 (50 %) больных 1-й группы, а увеличение КСО и МСИ у 8 (40 %). Следует отметить, что подобные нарушения наблюдались и среди пациентов 2-й группы: снижение ФВЛЖ на 10 % и более имело место у 2 (10 %, $p < 0,05$) больных, увеличение КСО – у 6 (30 %, $p > 0,05$) и замедление МСИ – у 4 лиц (20 %, $p < 0,05$).

Таким образом, снижение ФВЛЖ на 10 % и более в ответ на первое введение доксорубицина позволяет с чувствительностью 50 % и специфичностью 90 % прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности.

Обсуждение

Равновесная радионуклидная вентрикулография считается золотым стандартом оценки состояния левого желудочка в динамике химиотерапии [15]. При этом ряд авторов, анализируя результаты РРВГ и эхокардиографии в динамике лечения пациентов с лимфомами, не рекомендует использовать ультразвуковой метод для оценки кардиотоксического действия препарата [16]. Согласно данным семилетнего наблюдения за почти 1,5 тыс. пациентов в динамике химиотерапии, метод РРВГ можно использовать не только для диагностики кардиотоксичности, но и для прогноза развития сердечной недостаточности [19]. Авторы не рекомендуют использовать кардиотоксические препараты у лиц с исходной ФВЛЖ 30 % и менее. Кроме того, неблагоприятным считается снижение в процессе химиотерапии ФВЛЖ на 10 % и более при условии, что величина этого показателя становится менее 50 %.

Известно, что облучение области средостения при лечении различных злокачественных новообразований как в самостоятельном виде, так и в сочетании с химиотерапией может оказывать кардиотоксическое действие [20]. При этом механизм развития патологических изменений при лучевой терапии и при применении антрациклиновых антибиотиков различен [21]. В качестве ведущего патогенетического звена формирования постлучевых повреждений выступает нарушение микроциркуляции, в то время как антрациклиновая токсичность связана с поражением кардиомиоцитов [8]. В то же время с помощью РРВГ невозможно оценить состояние перфузии миокарда. Такая оценка чрезвычайно важна для динамического наблюдения за состоянием левого желудочка у больных, которые помимо химиопрепаратов получают лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований грудной клетки. По данным ряда авторов, радиационное воздействие на сердце сопровождается локальными нарушениями микроциркуляции миокарда, определяемыми с помощью перфузионной сцинтиграфии. ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда позволяет не только диагностировать нарушения перфузии сердца, но

и оценивать общую и локальную сократимость. Доказано, что данный метод может использоваться для динамического наблюдения за коронарным кровотоком в процессе лучевой терапии онкологических заболеваний грудной клетки [18]. Так, по данным ЭКГ-ПМС при проведении лучевой терапии на средостение при раке дистального отдела пищевода развиваются нарушения перфузии в нижней части левого желудочка. При этом наиболее выраженные повреждения наблюдались при суммарной дозе облучения 45 Гр и более [22, 23].

Вместе с тем возможность применения ЭКГ-ПМС для оценки кардиотоксичности химиотерапии до сих пор оставалась неизученной. Результаты, полученные в нашем исследовании, убедительно доказывают, что ЭКГ-ПМС не уступает РРВГ при диагностике острой и кумулятивной кардиотоксичности. Более того, данный метод может применяться с целью выявления пациенток с высокой степенью риска развития отсроченной систолической дисфункции сердца. Несмотря на невысокую чувствительность (50 %), метод

обладает достаточно высокой специфичностью (90 %). Мы полагаем, что применение ЭКГ-ПМС позволит в перспективе минимизировать кардиальные осложнения при терапии антрациклиновыми антибиотиками за счет превентивного перевода больных на альтернативные режимы химиотерапии либо профилактического применения препаратов, обладающих кардиопротекторным действием.

Заключение

Таким образом, методы равновесной радионуклидной вентрикулографии и ЭКГ-синхронизированной перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда могут с равной эффективностью применяться для оценки влияния цитостатической терапии на функцию сердечной мышцы. Снижение ФВЛЖ на 10 % и более в ответ на первое введение доксорубина является предиктором развития кумулятивной кардиотоксичности у больных раком молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016; 250 с.
2. Писарева Л.Ф., Одинова И.Н., Ананина О.А., Малиновская Е.А., Стуканов С.Л., Панферова Е.В., Шивит-оол А.А., Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В. Заболеваемость раком молочной железы коренного и пришлого населения Сибири и Дальнего Востока. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2012; 4: 37–41.
3. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Дубский С.В., Чижевская С.Ю., Куприянова И.Е., Красавина Е.А., Тузиков С.А., Полищук Т.В., Попов Д.Н., Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М., Бехер О.А., Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Молчанов С.В., Жуйкова Л.Д. Качество жизни онкологических больных. Томск, 2011. 152 с.
4. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В., Чернов В.И., Гольдберг В.Е. Не-антрациклиновая кардиотоксичность. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 5: 73–82.
5. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск, 2010; 1: 290 с.
6. Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельман Р.В., Гольдберг В.Е. ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда в оценке кардиотоксичности доксорубина. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2012. 4: 32–38.
7. Albin A., Pennesi G., Donatelli F., Cammarota R., De Flora S., Noonan D.M. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jan 6; 102 (1): 14–25. doi: 10.1093/jnci/djp440.
8. Becher P.M., Lindner D., Miteva K., Savvatis K., Zietsch C., Schmack B., Van Linthout S., Westermann D., Schultheiss H.P., Tschöpe C. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and -receptor blockade. *Hypertension*. 2012 May; 59 (5): 949–57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183913.
9. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May; 21 Suppl 5: v277–82. doi: 10.1093/annonc/mdq200.
10. Colak M.C., Parlakpinar H., Tasdemir S., Samdanci E., Kose E., Polat A., Sarihan E., Acet A. Therapeutic effects of ivabradine on hemodynamic parameters and cardiotoxicity induced by doxorubicin treatment in rat. *Hum Exp Toxicol*. 2012 Sep; 31 (9): 945–54. doi: 10.1177/0960327112438288.
11. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G., de Azambuja E., Sandri M.T., Criscitello C., Goldhirsch A., Cipolla C., Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii155–66. doi: 10.1093/annonc/mds293.

12. de Geus-Oei L.F., Mavinkurve-Groothuis A.M., Bellersen L., Gotthardt M., Oyen W.J., Kapusta L., van Laarhoven H.W. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *J Nucl Med*. 2011 Apr; 52 (4): 560–71. doi: 10.2967/jnumed.110.082784.
13. Drimal J., Zírová-Nedelcevoá J., Knezl V., Sotníková R., Navarová J. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Dec; 27 Suppl 2: 176–9.
14. Elbl L., Vásová I., Navrátil M., Tomásková I., Jedlická F., Chaloupka V., Vorlíček J. Late cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma treated with doxorubicin chemotherapy. *Vnitr Lek*. 2006 Apr; 52 (4): 328–38.
15. Gayed I.W., Liu H.H., Yusuf S.W., Komaki R., Wei X., Wang X., Chang J.Y., Swafford J., Broemeling L., Liao Z. The Prevalence of Myocardial Ischemia After Concurrent Chemoradiation Therapy as Detected by Gated Myocardial Perfusion Imaging in Patients with Esophageal Cancer. *J Nucl Med*. 2006 Nov; 47 (11): 1756–62.
16. Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Шуйкова К.В., Емелина У.И., Клоушина Г.М., Миронков А.Б., Остроумов Е.Н., Лепков С.В., Демина Е.А. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения. *Клиническая онкогематология*. 2011; 4 (2): 155–164.
17. Lenneman A.J., Wang L., Wigger M., Frangoul H., Harrell F.E., Silverstein C., Sawyer D.B., Lenneman C.G. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin-Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013 Feb 15; 111 (4): 609–12. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.048.
18. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E., Kaufman P.A., Martino S., Dakhil S.R., Ingle J.N., Rodeheffer R.J., Gersh B.J., Jaffe A.S. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15; 22 (18): 3700–4. doi: 10.1200/JCO.2004.03.516.
19. Raj S., Franco V.I., Lipshultz S.E. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014 Jun; 16 (6): 315. doi: 10.1007/s11936-014-0315-4.
20. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wieggers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients treated with Anthracyclines, Taxanes and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Sep 1; 5 (5): 596–603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
21. Schirmer S.H., Degen A., Baumhäkel M., Custodis F., Schuh L., Kohlhaas M., Friedrich E., Bahlmann F., Kappl R., Maack C., Böhm M., Laufs U. Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012 May; 33 (10): 1223–31. doi: 10.1093/eurheartj/ehr255.

22. Urbanová D., Urban L., Carter A., Maasova D., Mladosevicova B. Cardiac troponins – biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy. *Neoplasma*. 2006; 53 (3): 183–90.

23. Wasielewski M., van Spaendonck-Zwarts K.Y., Westerink N.D., Jongbloed J.D., Postma A., Gietema J.A., van Tintelen J.P., van den Berg M.P.

Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart*. 2014 Jul 18; 1 (1): e000116. doi: 10.1136/openhrt-2014-000116.

Поступила 13.09.16

Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; инженер, Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6301-3612.

Кравчук Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tatkrav@bk.ru. SPIN-код: 9547-1543.

Зельчан Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; лаборант, Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-код: 2255-5282.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-код: 7587-0560.

Попова Наталия Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-код: 7672-1029.

Симолина Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: simolin12@sibmail.com. SPIN-код: 9579-0549.

Высоцкая Виталина Васильевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: vitad@mail.ru. SPIN-код: 6636-7192.

Белевич Юлия Викторовна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: belevich-julia@sibmail.com.

Синилкин Иван Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; лаборант, Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7254-3474.

Медведева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; лаборант, Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: medvedeva@tnimc.ru. SPIN-код: 9110-1730.

Брагина Ольга Дмитриевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; младший научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: rungis@mail.ru. SPIN-код: 7961-5918.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

RADIONUCLIDE METHODS IN THE DETECTION AND FORECAST OF ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY IN BREAST CANCER PATIENTS

V.I. Chernov^{1,2}, T.L. Kravchuk¹, R.V. Zel'chan^{1,2}, V.E. Gol'dberg¹, N.O. Popova¹, E.I. Simolina¹, V.V. Vysockaja¹, Ju.V. Belevich¹, I.G. Sinilkin^{1,2}, A.A. Medvedeva^{1,2}, O.D. Bragina^{1,2}

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, Tomsk¹
National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk²
5, Kooperatyvny street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

Purpose: To compare the possibility of using multiple-gated acquisition scan (MUGA) and ^{99m}Tc -MIBI GATE SPECT for evaluation and forecast of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. **Material and methods.** The study included 67 women (mean age – 44 ± 4.9 years) with breast cancer without significant pathology of the cardiovascular system. For the treatment of these patients used doxorubicin in dose of 50 mg/m² per course in combination with various drugs. All patients were studied by MUGA (n=33) or GATE SPECT (n=34) before starting chemotherapy, at 1 hour after the first administration of doxorubicin and after the 4th course. **Results.** After administration of doxorubicin at a dose of 50 mg/m² was found that 11 patients according MUGA and 14 patients according GATE SPECT had a significant (10 % or more) reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF). Significant inhibition of systolic function in this patient group remained after the 4th course treatment. In the individual analysis of the MUGA and GATE SPECT results, registered after the administration of doxorubicin at a dose of 200 mg/m², was revealed that the criterion of LVEF reduction (10 % or more) in response to the first dose of doxorubicin can predict the development of chronic cardiotoxicity. **Conclusion.** The MUGA and GATE SPECT can be applied with equal effectiveness for evaluation of acute and chronic anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. The decrease in LVEF (10 % or more) in response to the first dose of doxorubicin can predict the development of chronic cardiotoxicity.

Key words: multiple-gated acquisition scan, GATE single photon emission tomography, ^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitrile, anthracycline-induced cardiotoxicity, breast cancer.

REFERENCES

1. *Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality)* / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2016; 250. [in Russian]
2. *Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Malinovskaya E.A., Stukanov S.L., Panferova E.V., Shivitool A.A., Cherdyntseva N.V.* Breast cancer incidence among indigenous peoples and newcomers of Siberia and Russian Far East. *Health Care of the Russian Federation*. 2012; 4: 37–41. [in Russian]
3. *Choyznov E.L., Balatskaya L.N., Dubsky S.V., Chizhevskaya S.Yu., Kupriyanova I.Ye., Krasavina E.A., Tuzikov S.A., Polishchuyuk T.V., Popov D.N., Zhogina Zh.A., Musabaeva L.I., Slonimskaya E.M., Bekher O.A., Kolomiets L.A., Churuksaeva O.N., Molchanov S.V., Zhuikova L.D.* Quality of life in cancer patients. Tomsk. Pechatnaya manufactura, 2011. 152 p. [in Russian]
4. *Matjash M.G., Kravchuk T.L., Vysockaja V.V., Chernov V.I., Gol'dberg V.E.* Non-anthracycline cardiotoxicity. *Siberian Journal of Oncology*. 2009; 5: 73–82. [in Russian]
5. *National leadership on nuclear medicine* / Eds. Yu.B. Lishmanov, V.I. Chernov. Tomsk, 2010; 1: 290. [in Russian]
6. *Chernov V.I., Kravchuk T.L., Zel'chan R.V., Gol'dberg V.E.* ECG-synchronized perfusion single photon emission computed tomography in the evaluation of myocardial doxorubicin cardiotoxicity. *Nuclear Medicine and Radiation Safety*. 2012; 4: 32–38. [in Russian]
7. *Albini A., Pennesi G., Donatelli F., Cammarota R., De Flora S., Noonan D.M.* Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jan 6; 102 (1): 14–25. doi: 10.1093/jnci/djp440.
8. *Becher P.M., Lindner D., Miteva K., Savvatis K., Zietsch C., Schmack B., Van Linthout S., Westermann D., Schultheiss H.P., Tschöpe C.* Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and -receptor blockade. *Hypertension*. 2012 May; 59 (5): 949–57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183913.
9. *Bovelli D., Plataniotis G., Roila F.* Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May; 21 Suppl 5: v277–82. doi: 10.1093/annonc/mdq200.
10. *Colak M.C., Parlakpinar H., Tasdemir S., Samdanci E., Kose E., Polat A., Sarihan E., Acet A.* Therapeutic effects of ivabradine on hemodynamic parameters and cardiotoxicity induced by doxorubicin treatment in rat. *Hum Exp Toxicol*. 2012 Sep; 31 (9): 945–54. doi: 10.1177/0960327112438288.
11. *Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G., de Azambuja E., Sandri M.T., Criscitiello C., Goldhirsch A., Cipolla C., Roila F.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii155–66. doi: 10.1093/annonc/mds293.
12. *de Geus-Oei L.F., Mavinkurve-Groothuis A.M., Bellersen L., Gotthardt M., Oyen W.J., Kapusta L., van Laarhoven H.W.* Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *J Nucl Med*. 2011 Apr; 52 (4): 560–71. doi: 10.2967/jnumed.110.082784.
13. *Drimal J., Zúrová-Nedelcevcová J., Knezl V., Sotníková R., Navarová J.* Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Dec; 27 Suppl 2: 176–9.
14. *Elbl L., Vášová I., Navrátil M., Tomášková I., Jedlicka F., Chaloupka V., Vorlíček J.* Late cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma treated with doxorubicin chemotherapy. *Vnitr Lek*. 2006 Apr; 52 (4): 328–38.
15. *Gayed I.W., Liu H.H., Yusuf S.W., Komaki R., Wei X., Wang X., Chang J.Y., Swafford J., Broemeling L., Liao Z.* The Prevalence of Myocardial Ischemia After Concurrent Chemoradiation Therapy as Detected by Gated Myocardial Perfusion Imaging in Patients with Esophageal Cancer. *J Nucl Med*. 2006 Nov; 47 (11): 1756–62.
16. *Gendlin G.E., Storozhakov G.I., Shuykova K.V.* Acute cardiovascular events during antitumor drugs treatment: clinical cases. *Clinical oncohematology*. 2011; 4 (2): 155–164. [in Russian]
17. *Lenneman A.J., Wang L., Wigger M., Frangoul H., Harrell F.E., Silverstein C., Sawyer D.B., Lenneman C.G.* Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin-Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013 Feb 15; 111(4): 609–12. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.048.
18. *Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E., Kaufman P.A., Martino S., Dakhil S.R., Ingle J.N., Rodeheffer R.J., Gersh B.J., Jaffe A.S.* Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15; 22 (18): 3700–4. doi: 10.1200/JCO.2004.03.516.
19. *Raj S., Franco V.I., Lipshultz S.E.* Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014 Jun; 16 (6): 315. doi: 10.1007/s11936-014-0315-4.
20. *Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wieggers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gersten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M.* Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients treated with Anthracyclines, Taxanes and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Sep 1; 5 (5): 596–603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
21. *Schirmer S.H., Degen A., Baumhäkel M., Custodis F., Schuh L., Kohlhaas M., Friedrich E., Bahlmann F., Kappl R., Maack C., Böhm M., Laufs U.* Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012 May; 33 (10): 1223–31. doi: 10.1093/eurheartj/ehr255.
22. *Urbanová D., Urban L., Carter A., Maasova D., Mladosiëvicova B.* Cardiac troponins – biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy. *Neoplasma*. 2006; 53 (3): 183–90.
23. *Wasielewski M., van Spaendonck-Zwarts K.Y., Westerink N.D., Jongbloed J.D., Postma A., Gietema J.A., van Tintelen J.P., van den Berg M.P.* Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart*. 2014 Jul 18; 1 (1): e000116. doi: 10.1136/openhrt-2014-000116.

Received 13.09.16

Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Chernov Vladimir I., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Engineer, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6301-3612.

Kravchuk Tatyana L., MD, PhD, Hematologist, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tatkra@bk.ru. SPIN-code: 9547-1543.

Zel'chan Roman V., MD, PhD, Radiologist, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Assistant, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-code: 2255-5282.

Goldberg Viktor E., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Chemotherapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-code: 7587-0560.

Popova Nataliya O., MD, PhD, Leading researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-code: 7672-1029.

Simolina Elena I., MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: SPIN-code: 9579-0549.

Vysockaja Vitalina V., MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: SPIN-code: 6636-7192.

Belevich Julija V., Junior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: belevich-julia@sibmail.com.

Sinilkin Ivan G., MD, PhD, Leading researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Assistant, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 7254-3474.

Medvedeva Anna A., MD, PhD, Leading researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Assistant, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: medvedeva@tnimc.ru. SPIN-code: 9110-1730.

Bragina Ol'ga D., MD, PhD, Researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Junior Researcher, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: rungis@mail.ru. SPIN-code: 7961-5918.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

РОЛЬ РОСТОВЫХ И ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Е.А. Усынин¹, Л.В. Спирина¹, Е.М. Слонимская^{1,2}, И.В. Кондакова¹,
Е.Г. Григорьев¹, А.К. Горбунов¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: gusi70@list.ru¹

Аннотация

Проведен анализ молекулярных маркеров, ассоциированных с эффективностью предоперационной химиотерапии у больных с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. **Цель исследования** – изучение связи уровня экспрессии транскрипционных факторов, сосудистого эндотелиального фактора роста, активности протеасом и кальпаинов в опухоли с эффективностью неоадъювантной химиотерапии больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. **Материал и методы.** В исследование включены 50 больных с переходно-клеточным раком мочевого пузыря T_{2a-3b}N₀M₀(G₂-G₃) стадии. Содержание транскрипционных и ростовых факторов изучено методом ИФА, активность протеасом-флюорометрическим методом. **Результаты.** Достижение частичной регрессии новообразований после цитостатической терапии сопряжено с высокой активностью ростовых (VEGF) и транскрипционных (NF-κB, HIF-1) факторов в ткани опухоли. На фоне высокой активности ростовых и транскрипционных факторов отмечается низкая активность 26S протеасомного комплекса по отношению к пациентам со стабилизацией опухолевого процесса. **Заключение.** Выявлены дополнительные молекулярные критерии, которые могут рассматриваться в качестве предикторов неоадъювантной химиотерапии рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, транскрипционный фактор HIF-1α, VEGF, транскрипционный фактор NF-κB, протеасомы, кальпаины.

В 2014 г. в России зарегистрировано 14 908 новых случаев рака мочевого пузыря (РМП). Доля РМП в общей структуре онкологической заболеваемости составляет 4,9 %. В период с 2004 по 2014 г. заболеваемость выросла на 27,51 % у женщин, на 14,13 % – у мужчин и на 16,70 % – у лиц обоих полов [1, 2]. Согласно рекомендациям по лечению мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2015; European association of Urology (EAU), 2016), тактика лечения определяется при участии уролога, химиотерапевта и радиолога, которые оценивают целесообразность проведения неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) и возможности органосохраняющего лечения. Предоперационная химиотерапии обладает рядом преимуществ, она позволяет воздействовать на микрометастазы на ранних этапах лечения, потенциально отражает чувствительность к химиопрепаратам *in vivo*. Предположительно пациенты, ответившие на предоперационную химиотерапию, могут обладать более благоприятным прогнозом в отношении исхода заболевания [3–6]. На основании анализа

более 3000 случаев доказано, что у пациентов с локализованным раком мочевого пузыря, не выходящим за пределы органа, НАХТ значительно улучшает безрецидивную выживаемость на 9 %, а общую выживаемость – на 5 % по сравнению с радикальной цистэктомией [7, 8].

Ведется поиск лабораторных, клинических, морфологических и молекулярно-генетических параметров, позволяющих предсказывать эффективность неоадъювантной химиотерапии. В исследовании R. Takata et al. [9] было включено 27 пациентов РМП с T_{2a-3b}N₀M₀ стадией, которые получали 2 курса неоадъювантной химиотерапии по схеме M-VAC. На основании биопсии опухоли, полученной при трансуретральной резекции, была изучена панель из 2 764 814 генов с использованием микрочипов. Авторы выделили 14 генов у 9 пациентов с регрессией опухоли в результате НАХТ. На основании профиля экспрессии этих генов была создана система прогнозирования эффективности химиотерапии. У пациентов с эффективным лечением показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составили 57 %. У

больных, не ответивших на лечение, показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составили 12 %. В связи с небольшим числом наблюдений было рекомендовано продолжить исследование.

Роль ангиогенеза в прогрессировании и рецидивировании опухолей мочевого пузыря активно изучается [10], VEGF рассматривается как независимый фактор в отношении риска развития рецидивов и метастазов. Установлено, что плотность микрососудов в опухоли является важным признаком, связанным с рецидивированием, опухолевым прогрессированием, метастазированием в лимфоузлы, кроме того, выявлены ассоциации между полиморфизмом гена VEGF и риском развития рецидива рака мочевого пузыря [11, 12]. Есть данные, что развитие злокачественных новообразований тесно связано с активностью факторов транскрипции, комплексом протеаз и кальпаинов, которые определяют такие важные свойства опухолей, как инвазия и метастазирование [13]. Протеасомы играют важную роль в поддержании функциональной активности клеток, в частности, в регуляции работы сигнальных систем, которые активируются при взаимодействии ростовых факторов с соответствующими рецепторами [14–16]. В экспериментальных условиях показано изменение активности и состава пула 26S протеасом в онкогенезе. Активно изучается роль протеасом в патогенезе злокачественных образований различных локализаций, в частности мочевого пузыря [17, 18]. С представленных позиций поиск новых предсказательных молекулярных маркеров, сопряженных с эффективностью неoadьювантной химиотерапии рака мочевого пузыря, является актуальным.

Цель исследования – изучение связи транскрипционных факторов, сосудистого эндотелиального фактора роста, активности протеасом и кальпаинов в опухолевой ткани у больных с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с эффективностью неoadьювантной химиотерапии.

Материал и методы

В исследование включено 50 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом переходно-клеточный рак мочевого пузыря T_{2-3b}N₀M₀. Комбинированное органосохраняющее лечение пациентов предполагало проведение 2 курсов предоперационной химиотерапии по схеме M-VAC (метотрексат – 30 мг/м² в 1, 15 и 22-й дни; винбластин – 4 мг/м² в 1, 15 и 22-й дни; цисплатин – 70 мг/м² во 2-й день; доксорубин – 30 мг/м² во 2-й день), перерыв между курсами составил 4–6 нед. В последующем этим пациентам выполнялась ТУР мочевого пузыря с проведением 2 курсов послеоперационной химиотерапии по той же схеме. Непосредственная эффективность НАХТ оценивалась по шкале RECIST на основании результатов цистоскопии и СКТ/МРТ.

Материалом для исследования явились образцы опухолевой ткани, полученные при выполнении

диагностической биопсии до начала лечения и после хирургического этапа. Они замораживались и хранились при –80°C. В опухолевом материале определяли активность протеасом и кальпаинов, а также количественное содержание VEGF, VEGFR2, HIF-1 α , NF- κ Bp50 и NF- κ Bp65, phospho-mTOR. Для получения гомогенатов замороженную ткань (100 мг) гомогенизировали в жидком азоте, затем ресуспендировали в 300 мкл 50 мМ трис-НСl буфера (рН=7,5), содержащего 2 мМ АТФ, 5 мМ хлорид магния, 1 мМ дитиотреитол, 1 мМ ЭДТА и 100 мМ хлорид натрия. Гомогенат центрифугировали 60 мин при 10 000 g и 4°C.

Химотрипсинподобную активность протеасом определяли в гомогенатах опухолевых тканей по гидролизу флуорогенного олигопептида N-Succinyl-Leu-Leu-Val-Tyr-7-Amido-4-Methylcoumarin, утилизирующегося химотрипсинподобными центрами протеасом [5], на флуориметре «Hitachi-850» (Япония) при длине волны возбуждения 380 нм и эмиссии 440 нм. Реакционная смесь для определения активности 20S протеасом содержала 20 мМ трис- HCl (рН=7,5), 1 мМ дитиотреитол, 30 мкМ N-Succinyl-Leu-Leu-Val-Tyr-7-Amido-4-Methylcoumarin. Реакцию проводили при 37°C в течение 20 мин и останавливали 1 % додецил сульфатом натрия. Для оценки активности примесных протеаз в образцах применяли специфический ингибитор протеасом – MG132. Удельную активность протеасом выражали в единицах активности на 1 мг белка.

Образцы осветленных гомогенатов опухолей использовались для определения содержания VEGF (R&D Systems, DSL, США), HIF-1 α , NF- κ B p50 и NF- κ B p65 субъединиц (Caymanchem, США) методом твердофазного иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе «Anthos 2020». Приготовление и очистка ядерных экстрактов тканевого гомогената проводились в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя наборов. Уровень белка в гомогенатах и ядерных экстрактах определялся по методу Лоури. Результаты определения содержания VEGF, VEGFR2, phospho-TOR выражали в пг/мг белка, а HIF-1 α , NF κ B p50 и NF κ B p65 – в условных единицах на мг белка в лунке.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета статистических программ «Statistica 8.0». В зависимости от вида распределения результаты представлены как $m \pm M$, где m – среднее выборочное, M – ошибка среднего, или как медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Значимость различий исследовали с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

По нашим данным, неoadьювантная полихимиотерапия у больных РМП обладает высокой эффективностью. Из 50 пациентов, включенных в

Уровень экспрессии молекулярных маркеров опухоли в зависимости от непосредственной эффективности неoadьювантной химиотерапии

Показатель	Частичная регрессия (n=23)		Стабилизация (n=24)		Прогрессирование (n=2)	
	До НАХТ	После НАХТ	До НАХТ	После НАХТ	До НАХТ	После НАХТ
Тотальная активность протеасом, $\times 10^3$ Ед/мг белка	46,0 (38,2–80,0)	54,6 (38,2–84,0)	50,0 (38,2–80,0)	51,6 (40,1–75,3)	50,0	50,5
Активность 26S протеасом, $\times 10^3$ Ед/мг белка	15,6* (10,4–19,3)	20,8** (20,6–25,8)	17,7 (10,9–20,3)	17,3 (10,0–21,6)	16,7	17,8
Активность 20S протеасом, $\times 10^3$ Ед/мг белка	35,0 (24,2–48,5)	38,4 (29,5–46,3)	45,0 (24,2–60,5)	47,1 (24,2–60,5)	43,0	48,0
Общая активность кальпаинов, $\times 10^3$ Ед/мг белка	25,4 (21,5–51,9)	26,2 (29,4–68,5)	34,0 (25,3–68,9)	33,9 (24,2–71,4)	25,0	33,0
NF-κB p65, Ед/мг белка в лунке	22,3* (16,0–42,9)	13,1** (3,9–25,3)	12,6 (6,0–17,9)	10,4 (7,0–16,3)	18,2	22,0
NF-κB p50, Ед/мг белка в лунке	14,8 (10,5–20,25)	11,9 (5,4–42,0)	11,9 (5,65–20,25)	11,5 (5,65–20,25)	11,6	11,8
HIF-1α, Ед/мг белка в лунке	10,2 (6,6–14,3)	5,2 (4,4–10,8)	8,0 (3,6–14,3)	7,2 (3,7–11,3)	10,5	11,3
VEGF, Ед/мг белка в лунке	124,8* (101,5–186,2)	90,2** (81,5–134,7)	73,6 (55,5–140,0)	76,4 (58,0–145,5)	130,8	180,3

Примечание: * – различия значимы по сравнению с группой больных со стабилизацией ($p < 0,05$); ** – различия значимы по сравнению с показателями больных до лечения ($p < 0,05$).

исследование, в 1 (2 %) случае отмечена полная регрессия опухоли, в 23 (46,0 %) – зарегистрирована частичная регрессия (ЧР) первичной опухоли, в 24 (48,0 %) – стабилизация процесса, в 2 (4 %) случаях наблюдалось прогрессирование заболевания.

Был изучен экспрессионный профиль ростовых, транскрипционных факторов, активность протеасом и кальпаинов в зависимости от непосредственной эффективности НАХТ у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (таблица). Установлено, что у пациентов с ЧР исходно наблюдался более высокий пороговый уровень ростовых и транскрипционных факторов по сравнению с больными, у которых зарегистрирована стабилизация процесса. Так, уровень ростового фактора VEGF до лечения у пациентов с частичной регрессией опухоли составил $124,8 (101,5–186,2) \times 10^3$ Ед/мг белка, со стабилиза-

цией процесса – $73,6 (55,5–140,0) \times 10^3$ Ед/мг белка ($p < 0,05$). Аналогичная картина отмечена при определении уровня экспрессии NF-κB p65. У больных с частичной регрессией эти показатели составили $22,3 (16,0–42,9) \times 10^3$ Ед/мг белка, со стабилизацией – $12,6 (6,0–17,9) \times 10^3$ Ед/мг белка ($p < 0,05$). При определении активности протеасом выявлены достоверные различия активности 26S протеасомного комплекса. Активность 26S протеасом у пациентов с ЧР была ниже, чем у больных со стабилизацией процесса – 15,6 против $17,7 \times 10^3$ Ед/мг белка ($p < 0,05$).

Таким образом, до начала лечения пациенты имеют различный исходный уровень активности ростовых, транскрипционных факторов и активность протеасом. В случае высокой активности ростовых и транскрипционных факторов в сочетании с низкой активностью протеасом до начала лечения прогнозируется высокая эффективность химиотерапии. При изучении динамики вышеуказанных параметров (рис. 1) после завершения цитостатической терапии отмечено, что у пациентов с частичной регрессией опухоли регистрируется снижение активности ростовых и транскрипционных факторов на фоне возрастающей активности 26S протеасом.

В результате НАХТ у пациентов с частичной регрессией опухоли зарегистрировано снижение активности VEGF от $124,8 \times 10^3$ Ед/мг белка до $90,2 \times 10^3$ Ед/мг белка ($p < 0,05$). Активность NF-κB p65 также снижалась от $22,3 \times 10^3$ Ед/мг белка до $13,01 \times 10^3$ МЕ/мг белка ($p < 0,05$) после лечения. Активность протеасом возрастала и составила $20,8 \times 10^3$ Ед/мг белка ($p < 0,05$), что на 25 % выше по отношению к этому показателю до лечения. Сле-

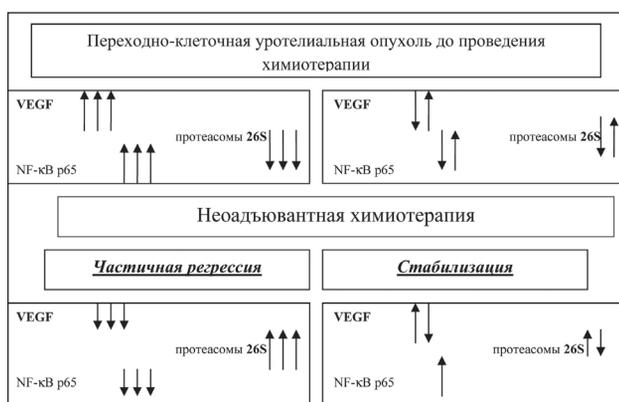


Рис. 1. Взаимосвязь ростовых транскрипторных факторов и протеасомной активности с эффективностью неoadьювантной химиотерапии

дует отметить, что активность ростовых и транскрипционных факторов у пациентов с частичной регрессией опухоли по окончании химиотерапии были выше исходных значений VEGF, NF-κB p65, определяемых у пациентов в группе со стабилизацией. Различия оказались не значимыми, но возможно, что выявленная тенденция позволит объяснить низкую эффективность НАХТ у группы больных со стабилизацией опухолевого процесса. Наиболее полно эффект химиотерапии реализуется на биологически более активных опухолях. В случаях низкой биологической активности опухолевой ткани действие цитостатиков менее эффективно

и не позволяет добиться регрессии опухолевых очагов.

Заключение. Эффективность химиотерапии у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря ассоциируется с исходно высокими уровнями транскрипционных факторов NF-κB p65, ростового фактора VEGF при низкой активности 26S протеасом в опухоли. В процессе противоопухолевого лечения при частичной регрессии новообразования отмечается снижение экспрессии NF-κB p65 и ростового фактора VEGF на фоне нарастающей активности 26S протеасомного комплекса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тахауов Р.М., Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Карнов А.Б., Одинцова И.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Томской области. Здравоохранение Российской Федерации. 2003; 2: 30–32.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М., 2016; 236.
3. Винтисенко С.И., Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Юрмазов З.А., Хурсевиц Н.А. Неoadъювантная химиотерапия в органосохранном лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал. 2009; 2: 21–24.
4. Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В., Носов Д.А., Физурин К.М., Хмелевский Е.В., Черняев В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. М., 2014.
5. Попов А.М., Карякин О.Б. Органосохраняющее лечение инвазивного рака мочевого пузыря. Российский онкологический журнал. 2005; 3: 49–52.
6. Sternberg C.N. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy of bladder cancer: Is there a role? Ann Oncol. 2002; 13 Suppl 4: 273–9.
7. Griffiths G., Hall R., Sylvester R., Raghavan D., Parmar M.K. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol. 2011 Jun 1; 29 (16): 2171–7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.3139.
8. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M., Speights V.O., Vogelzang N.J., Trump D.L., deVere White R.W., Sarosdy M.F., Wood D.P. Jr., Raghavan D., Crawford E.D. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003 Aug 28; 349 (9): 859–66.
9. Takata R., Obara W., Fujioka T. Study of the prediction system for clinical response to M-VAC neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. Aktuelle Urol. 2010 Jan; 41 Suppl 1: S41–5. doi: 10.1055/s-0029-1224655.
10. Fergelot P., Rioux-Leclercq N., Patard J.J. Molecular Pathways of tumour angiogenesis and new targeted therapeutic approaches in renal cancer. Prog Urol. 2005; 15 (6): 1021–1029.
11. García-Closas M., Malats N., Real F.X., Yeager M., Welch R., Silverman D., Kogevinas M., Dosemeci M., Figueroa J., Chatterjee N., Tardón A., Serra C., Carrato A., García-Closas R., Murta-Nascimento C., Rothman N., Chanock S.J. Large-scale evaluation of candidate genes identifies association between VEGF polymorphism and bladder cancer risk. PLoS Genet. 2007 Feb 23; 3 (2): e29. doi: 10.1371/journal.pgen.0030029.
12. Goddard J.C., Sutton C.D., Furness P.N., O'Byrne K.J., Kockelbergh R.C. Microvessel density at presentation predicts subsequent muscle invasion in superficial bladder cancer. Clin Cancer Res. 2003 Jul; 9 (7): 2583–6.
13. Juvekar A., Manna S., Ramaswami S., Chang T.P., Vu H.Y., Ghosh C.C., Celiker M.Y., Vancuriva I. Bortezomib induces nuclear translocation of IκBα resulting in gene-specific suppression of NF-κB-dependent transcription and induction of apoptosis in CTCL. Mol Cancer Res. 2011 Feb; 9 (2): 183–94. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0368.
14. Spirina L.V., Kondakova I.V., Choyznov E.L., Chigevskaya S.Y., Shishkin D.A., Kulbakin D.Y. Expression of vascular endothelial growth factor and transcription factors HIF-1 and NF-κB expression in squamous cell carcinoma of head and neck; association with proteasome and calpains activity. J Cancer Res Clin Oncol. 2013 Apr; 139 (4): 625–33. doi: 10.1007/s00432-012-1366-0.
15. Wu W.K., Volta V., Cho C.H., Wu Y.C., Li H.T., Yu L., Li Z.J., Sung J.J. Repression of protein translation and mTOR signaling by proteasome inhibitor in colon cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 2009 Sep 4; 386 (4): 598–601. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.06.080.
16. Yue C.X., Ma J., Zhou H.J., Tang Q.L., Li L.L., Bi F., Xue Y. The effect of RhoA and proteasome inhibitor MG132 on angiogenesis in tumors. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2011 Jul; 42 (4): 445–50.
17. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Винтисенко С.И. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал. 2008; 28: 65–70.
18. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Коваль В.Д., Шашова Е.Е., Чойнзонов Е.Л., Иванова Э.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Афанасьев С.Г. Химотрипсинподобная активность и субъединичный состав протеасом в злокачественных опухолях человека. Молекулярная биология. 2014; 48 (3): 444–451.

Поступила 4.07.16

Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Усынин Евгений Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: gusi70@list.ru. SPIN-код: 1804-0292.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1336-8363.

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9338-4149.

Григорьев Евгений Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: adresprostoy@gmail.com. SPIN-код: 2079-2370.

Горбунов Алексей Константинович, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Goorbunov@gmail.com. SPIN-код: 3590-3479.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

THE ROLE OF GROWTH AND TRANSCRIPTION FACTORS IN EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT NOY CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

E.A. Usynin¹, L.V. Spirina¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}, I.V. Kondakova¹, E.G. Grigoriev¹, A.K. Gorbunov¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: gusi70@list.ru¹

Abstract

The study was undertaken to analyse molecular markers associated with clinical response to preoperative chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. **The purpose of the study** was to determine the relationship between the expression of transcription factors, vascular endothelial growth factor (VEGF), activity of proteasomes and calpains in tumors and the response to neoadjuvant chemotherapy of patients with muscle-invasive bladder cancer. **Material and methods.** The study included 50 patients with histologically verified transitional cell carcinoma of the bladder T_{2a-3b}N₀M₀ (G₂-G₃). The levels of transcription and growth factors were determined by an immunoenzymatic assay. Proteasome activity was measured using the fluorometric method. **Results.** Patients who achieved partial tumor regression demonstrated higher levels of VEGF and transcription factors (NF-κB and HIF-1), but lower levels of the 26S proteasome compared to those observed in patients with stable disease. **Conclusion.** Additional molecular markers that can be considered as predictors of response to neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer were identified.

Key words: bladder cancer, transcription factor HIF-1α, VEGF, transcription factor NF-κB, proteasomes, calpains.

REFERENCES

1. Takhaouov R.M., Choinzonov E.L., Pisareva L.F., Karpov A.B., Odintsova I.N. The incidence of malignant tumors of the population of Tomsk region. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2003; 2: 30–32. [in Russian]
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2014. Moscow, 2016; 236. [in Russian]
3. Vintizenko S.I., Slonimskaya E.M., Usynin E.A., Yurmazov Z.A., Khursevich N.A. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of organ-muscle-invasive bladder cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2009; 2: 21–24. [in Russian]
4. Volkova M.I., Matveev V.B., Medvedev S.V., Nosov D.A., Figurin K.M., Chmielewski E.V., Chernyaev V.A. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bladder cancer patients. Moscow. 2014. [in Russian]
5. Popov A.M., Karyakin O.B. Organ-preserving treatment of invasive bladder cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2005; 3: 49–52. [in Russian]
6. Sternberg C.N. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy of bladder cancer: Is there a role? *Ann Oncol*. 2002; 13 Suppl 4: 273–9.
7. Griffiths G., Hall R., Sylvester R., Raghavan D., Parmar M.K. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1; 29 (16): 2171–7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.3139.
8. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M., Speights V.O., Vogelzang N.J., Trump D.L., deVere White R.W., Sarosdy M.F., Wood D.P. Jr., Raghavan D., Crawford E.D. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28; 349 (9): 859–66.
9. Takata R., Obara W., Fujioka T. Study of the prediction system for clinical response to M-VAC neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. *Aktuelle Urol*. 2010 Jan; 41 Suppl 1: S41–5. doi: 10.1055/s-0029-1224655.
10. Fergelot P., Rioux-Leclercq N., Patard J.J. Molecular Pathways of tumour angiogenesis and new targeted therapeutical approaches in renal cancer. *Prog Urol*. 2005; 15 (6): 1021–1029.
11. Garcia-Closas M., Malats N., Real F.X., Yeager M., Welch R., Silverman D., Kogevinas M., Dosemeci M., Figueroa J., Chatterjee N., Tardón A., Serra C., Carrato A., Garcia-Closas R., Murta-Nascimento C., Rothman N., Chanock S.J. Large-scale evaluation of candidate genes identifies association between VEGF polymorphism and bladder cancer risk. *PLoS Genet*. 2007 Feb 23; 3 (2): e29. doi: 10.1371/journal.pgen.0030029.
12. Goddard J.C., Sutton C.D., Furness P.N., O'Byrne K.J., Kockelbergh R.C. Microvessel density at presentation predicts subsequent muscle invasion in superficial bladder cancer. *Clin Cancer Res*. 2003 Jul; 9 (7): 2583–6.
13. Juvekar A., Manna S., Ramaswami S., Chang T.P., Vu H.Y., Ghosh C.C., Celiker M.Y., Vancuriva I. Bortezomib induces nuclear translocation of IκBα resulting in gene-specific suppression of NF-κB-dependent

transcription and induction of apoptosis in CTCL. *Mol Cancer Res.* 2011 Feb; 9 (2): 183–94. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0368.

14. *Spirina L.V., Kondakova I.V., Choyzonov E.L., Chigevskaya S.Y., Shishkin D.A., Kulbakin D.Y.* Expression of vascular endothelial growth factor and transcription factors HIF-1 and NF- κ B expression in squamous cell carcinoma of head and neck; association with proteasome and calpains activity. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013 Apr; 139(4): 625–33. doi: 10.1007/s00432-012-1366-0.

15. *Wu W.K., Volta V., Cho C.H., Wu Y.C., Li H.T., Yu L., Li Z.J., Sung J.J.* Repression of protein translation and mTOR signaling by proteasome inhibitor in colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Sep 4; 386(4): 598–601. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.06.080.

16. *Yue C.X., Ma J., Zhou H.J., Tang Q.L., Li L.L., Bi F., Xue Y.* The effect of RhoA and proteasome inhibitor MG132 on angiogenesis in tumors. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011 Jul; 42(4): 445–50.

17. *Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin Y.A., Vintzenko S.I.* Angiogenesis regulation in renal and bladder cancers. *Siberian Journal of Oncology.* 2008; 28: 65–70. [in Russian]

18. *Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D., Shashova E.E., Choyzonov E.L., Ivanova E.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaya E.M., Usynin E.A., Afanas'ev S.G.* Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers. *Mol. Biol.* 2014; 48 (3): 444–451. [in Russian]

Received 4.07.16

Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Usynin Evgeny A., MD, PhD, Senior Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: gusi@list.ru. SPIN-code: 1804-0292.

Spirina Lyudmila V., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1336-8363.

Kondakova Irina V., MD, DSc, Professor, Tumor Biochemistry Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9338-4149.

Slonimskaya Elena M., MD, DSc, Professor, Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Department of Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

Grigoriev Evgeny G., MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: adresprostoy@gmail.com. SPIN-code: 2079-2370.

Gorbunov Alexey K., MD, Junior Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Goorbunov@gmail.com. SPIN-code: 3590-3479.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-6-28-34
УДК: 616-097.3:618.19-006

АНТИТЕЛА К БЕНЗО[А]ПИРЕНУ, ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

А.Н. Глушков^{1,4}, Е.Г. Поленок¹, Ю.А. Магарилл², Т.П. Аносова¹,
А.В. Антонов³, Н.Е. Вержицкая⁵

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии» Сибирского отделения РАН, Институт экологии человека, г. Кемерово¹
ГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово²
ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово³
ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово⁴
ГБУЗ КО ОТ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро», г. Кемерово⁵
650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, 10, e-mail: ihe@list.ru¹

Аннотация

Выявление женщин с высоким риском возникновения рака молочной железы является ключевым звеном в химиопрофилактике этого заболевания селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов. **Цель исследования** – изучить специфические иммунные реакции на химические канцерогены и половые стероидные гормоны, ассоциированные с раком молочной железы, у женщин в постменопаузе. **Материал и методы.** С помощью полуколичественного иммуноферментного анализа были изучены сывороточные антитела класса А, специфичные к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону, у 203 здоровых некурящих женщин и 469 некурящих больных раком молочной железы (125 женщин с ER⁻ и 344 с ER⁺ статусом опухоли). **Результаты.** Низкие уровни всех трех антител были обнаружены у 53,2 % здоровых женщин, 47,2 % больных раком молочной железы с ER⁻ статусом опухоли и 40,7 % с ER⁺. Высокие уровни всех трех антител встречались в 12,3 %, 18,4 %, 26,5 % случаев соответственно. Во всех группах уровни антител к эстрадиолу и прогестерону коррелировали с уровнями антител к бензо[а]пирену ($r_s=0,54-0,7$, $p<0,0001$). **Заключение.** Иммуноанализ антител к экзогенным и эндогенным веществам может быть полезным для определения риска возникновения ER⁺ рака молочной железы и превентивного назначения тамоксифена и других селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов. Активная иммунизация против экзогенных химических канцерогенов может увеличивать уровни антител к эндогенным стероидам и таким образом стимулировать рак молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, антитела, бензо[а]пирен, эстрадиол, прогестерон.

Проблема профилактики рака молочной железы (РМЖ) остаётся актуальной в связи с повсеместным ростом заболеваемости [1]. В настоящее время для первичной профилактики РМЖ применяются тамоксифен, ралоксифен и другие селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (ER) [2]. Для повышения их эффективности необходимо определить риск возникновения ER⁺ РМЖ у здоровой женщины. В геноме человека обнаружены локусы (12q24, rs1292011 и 21q21, rs2823093), ассоциированные с ER⁺ РМЖ, однако соответствующие белковые продукты не идентифицированы [3]. Анализ полиморфных вариантов генов BRCA [4], ферментов метаболизма ксенобиотиков и стероидных гормонов [5–7], ферментов репарации ДНК [8, 9] не позволяет определить индивидуальный риск возникновения ER⁺ РМЖ.

Ведутся экспериментальные разработки новой стратегии профилактики онкологических заболеваний, основанной на использовании канцероген-специфических антител (АТ). In vitro доказано, что АТ способны тормозить канцерогенез за счёт ограничения проникновения химических канцерогенов из окружающей среды в клетки поверхностного эпителия и угнетения метаболической активации канцерогенов [10, 11]. In vivo иммунизация животных конъюгатами химических канцерогенов с белками или ДНК сопровождается угнетением их проникновения из окружающей среды в организм и торможением возникновения индуцированных опухолей [12–19]. Кроме того, активная иммунизация животных против эстрогенов приводит к изменениям их концентрации в крови и тормозит рост эстроген-чувствительных опухолей [20, 21].

Между тем знания об особенностях образования АТ к химическим канцерогенам окружающей среды и эндогенным стероидным гормонам в естественных условиях у человека крайне ограничены. Ранее АТ против полициклических ароматических углеводородов и их аддуктов с ДНК были обнаружены в сыворотке крови человека [22–25]. АТ к этим канцерогенам и половым стероидам обнаружены у больных РМЖ [26, 27]. Одновременное повышение уровней АТ класса G, специфичных к бензо[а]пирену (БП), эстрадиолу (ЭС) и прогестерону (ПГ), встречалось значительно чаще у больных РМЖ, чем у здоровых женщин [28]. Однако взаимосвязи АТ с ER+ РМЖ не было выявлено. В то же время предполагается, что АТ класса А способны стимулировать трансформацию ER+ клеток за счет связывания канцерогенов и ЭС и усиления их транспорта в эпителиальные клетки [29].

Цель исследования – изучение ассоциации АТ класса А, специфичных к БП, ЭС и ПГ с ER+ РМЖ.

Материал и методы

В исследование включены 672 некурящие женщины в постменопаузе, из них у 469 была диагностирована инвазивная карцинома молочной железы, эти пациентки получали лечение в условиях Областного клинического онкологического диспансера г. Кемерово. Диагноз РМЖ в каждом случае был подтвержден морфологически. Информация о гормон-рецепторном статусе опухолей была взята из протоколов патоморфологического отделения. Средний возраст больных РМЖ составил $62,6 \pm 8,7$ года. В группу сравнения были включены 203 здоровые женщины без патологии молочной железы (средний возраст – $58,9 \pm 5,8$ года).

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали на это информированное письменное согласие.

Исследование АТ класса А к БП, ЭС и ПГ проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа в собственной модификации [22]. В качестве антигена на полистирольные иммунологические планшеты были иммобилизованы конъюгаты БП, ЭС и ПГ с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Конъюгат ЭС-БСА был синтезирован путем присоединения БСА к эстрадиолхинонам, полученным окислением ЭС солью Фреми. Конъюгат ПГ-БСА был получен путем конъюгации гемиглутарата 21-гидроксипрогестерона и БСА карбодимидным способом. Иммунологические планшеты сенсibilизировали в течение ночи при комнатной температуре. Образцы сыворотки крови в разведении 1:20 вносили по 100 мкл в лунки

планшета в дублях, инкубировали 1 ч при 37°C на шейкере. Связавшиеся АТ выявляли с помощью козьих АТ против IgA человека, меченных пероксидазой хрена (Novex, США), разведение конъюгата 1:10000. Регистрацию адсорбированных на планшете АТ проводили с помощью субстратного буфера, содержащего тетраметилбензидин (ТМВ, США), на фотометре (Пикон, Россия) при длине волны 450 нм. Уровни АТ к гаптенам выражали в относительных единицах и вычисляли по отношению связывания АТ с конъюгатом гаптен-БСА (за вычетом фонового связывания с БСА) к БСА.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Ненормальный характер распределения показателей определили с помощью критерия Шапиро–Уилка и в дальнейшем статистически значимые различия между группами выявляли с помощью U-критерия Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$ и непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. При расчете критерия χ^2 исследуемые признаки группировались в четырехпольную таблицу (d.f.=1). За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$. Ассоциации исследуемых АТ с РМЖ оценивали с помощью величины отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95 % уровне значимости. Для выявления пороговых значений уровней АТ (cut-off) был проведен ROC-анализ [30]. Взаимосвязи между уровнями исследуемых АТ были оценены с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Пограничные значения уровней IgA-БП, IgA-ЭС и IgA-ПГ, по которым здоровые женщины и больные РМЖ имели наиболее значимые различия, были определены с помощью ROC-анализа. Высокие уровни IgA-БП (>3) и IgA-ЭС (>3) в общей группе больных РМЖ (40,3 % и 43,1 %) обнаруживались значительно чаще, чем у здоровых (22,2 % и 29,9 % соответственно). При этом OR возрастал до 2,4 и 1,8 соответственно. Пограничное значение IgA-ПГ оказалось равным 3, однако статистически значимой разницы между сравниваемыми группами по этому показателю выявить не удалось, и OR оставался в пределах 0,7–1,5.

Принимая во внимание то, что в каждом индивидуальном случае образование АТ одной специфичности может происходить при отсутствии АТ другой специфичности, был выполнен анализ 8 возможных сочетаний высоких и низких уровней АТ к БП, ЭС и ПГ у здоровых женщин и больных РМЖ (таблица). Выяснилось, что отсутствие или низкие уровни IgA ко всем трём исследуемым гаптенам (комбинация 1) при РМЖ встречается значимо реже, чем в группе сравнения, – 42,4 % против 53,2 %, OR снижается до 0,6. Далее сопоставляли число случаев с высокими уровнями

Таблица

Частота встречаемости высоких уровней антител к бензо[а]пирену (IgA-БП), эстрадиолу (IgA-ЭС) и прогестерону (IgA-ПГ) у здоровых женщин и больных РМЖ в зависимости от рецепторного статуса

Комбинации антител	Здоровые женщины (n=203)	Больные РМЖ (n=469)	Больные РМЖ ER- (n=125)	Больные РМЖ ER+ (n=344)
1. IgA-БП ≤3 IgA-ЭС ≤3 IgA-ПГ ≤3	108 (53,2 %)	199 (42,4 %) p=0,01 0,6 (0,5–0,9)	59 (47,2 %) p=0,35	140 (40,7 %) p=0,005 0,6 (0,4–0,9)
2. IgA-БП >3 IgA-ЭС ≤3 IgA-ПГ ≤3	7 (3,4 %)	29 (6,2 %) 0,09	9 (7,2 %) p=0,17	20 (5,8 %) p=0,11
3. IgA-БП ≤3 IgA-ЭС >3 IgA-ПГ ≤3	10 (4,9 %)	41 (8,7 %) p=0,04 2,2 (1,1–4,6)	13 (10,4 %) p=0,08	28 (8,1 %) p=0,06
4. IgA-БП ≤3 IgA-ЭС ≤3 IgA-ПГ >3	20 (9,9 %)	21 (4,5 %) 0,13	5 (4,0 %) p=0,19	16 (4,7 %) p=0,24
5. IgA-БП >3 IgA-ЭС >3 IgA-ПГ ≤3	5 (2,5 %)	28 (6,0 %) p=0,03 3,0 (1,1–8,1)	8 (6,4 %) p=0,11	20 (5,8 %) 0,04 3,1 (1,1–8,5)
6. IgA-БП >3 IgA-ЭС ≤3 IgA-ПГ >3	8 (3,9 %)	18 (3,8 %) 0,81	4 (3,2 %) p=0,86	14 (4,1 %) p=0,67
7. IgA-БП ≤3 IgA-ЭС >3 IgA-ПГ >3	20 (9,9 %)	19 (4,1 %) 0,07	4 (3,2 %) p=0,11	15 (4,4 %) p=0,18
8. IgA-БП >3 IgA-ЭС >3 IgA-ПГ >3	25 (12,3 %)	114 (24,3 %) p=0,0004 2,5 (1,5–4,0)	23 (18,4 %) p=0,15	91 (26,5 %) p=0,0001 2,8 (1,7–4,7)

исследуемых АТ в различных комбинациях (2–8) с комбинацией 1. Не было выявлено значимых различий между здоровыми женщинами и больными РМЖ по частоте встречаемости высоких уровней IgA-БП (комбинация 2) или IgA-ПГ (комбинация 4). Высокие уровни IgA-ЭС (комбинация 3) у больных РМЖ (8,7 %) встречались чаще, чем у здоровых (4,9 %, p=0,04), при этом значение OR возрастало до 2,2. Одновременное повышение уровней IgA-БП и IgA-ЭС (комбинация 5) у больных РМЖ (6,0 %) встречалось значимо чаще, чем у здоровых (2,5 %, p=0,03). По частоте обнаружения IgA-БП или IgA-ЭС совместно с IgA-ПГ (комбинации 6 и 7) сравниваемые группы не отличались. Индивидуальное сочетание высоких уровней всех трех исследуемых АТ (комбинация 8) обнаружено с большей частотой у больных РМЖ (24,3 %), чем у здоровых (12,3 %). В сравнении с комбинацией 1 – p=0,0004, OR=2,5. Сравнение частоты обнаружения указанных комбинаций (1–8) у больных ER- РМЖ со здоровыми женщинами не выявило значимых различий. В то же время отсутствие всех трех исследуемых АТ (комбинация 1) у больных ER+ РМЖ (40,7 %) встречалось значимо реже, чем у здоровых (53,2 %), с p=0,005 и OR=0,6. Одновременное повышение уровней IgA-БП и IgA-ЭС (комбинация 5), а также IgA-БП, IgA-ЭС и IgA-ПГ (комбинация 8) у больных ER+ РМЖ обнаружено с большей частотой, чем у здоровых (5,8 % против

2,5 % и 26,5 % против 12,3 % соответственно). В последнем случае p=0,0001, OR=2,6. Больные ER- и ER+ РМЖ не отличались друг от друга по частоте обнаружения в комбинациях 1–7. В то же время одновременное повышение уровней всех трех исследуемых АТ (комбинация 8) обнаруживали чаще у больных ER+ (26,5 %), чем у ER- РМЖ (18,4 %), с p=0,0001 и OR=2,8.

Таким образом, отсутствие АТ класса А, специфичных к БП, ЭС и ПГ, ассоциировано с пониженным риском ER+ (OR=0,6), но не ER- РМЖ. Одновременное повышение уровней IgA-БП и IgA-ЭС или IgA-БП, IgA-ЭС и IgA-ПГ ассоциировано с высоким риском ER+ (OR=3,1 и 2,8 соответственно), но не ER- РМЖ. Иммуноанализ указанных АТ может оказаться полезным в определении показаний для превентивного использования селективных ингибиторов эстрогеновых рецепторов с целью профилактики РМЖ у женщин в постменопаузе.

Обращает на себя внимание тот факт, что каждое исследуемое АТ по отдельности (комбинации 2–4) встречается в небольшом количестве случаев как у здоровых, так и у больных РМЖ (не более 10 %). Вместе с тем одновременное повышение уровней АТ всех трех специфичностей (комбинация 8) у больных ER+ РМЖ достигает 26,5 %. Это свидетельствует о том, что индукция IgA-БП может быть взаимосвязана с индукцией IgA-ЭС и IgA-ПГ.

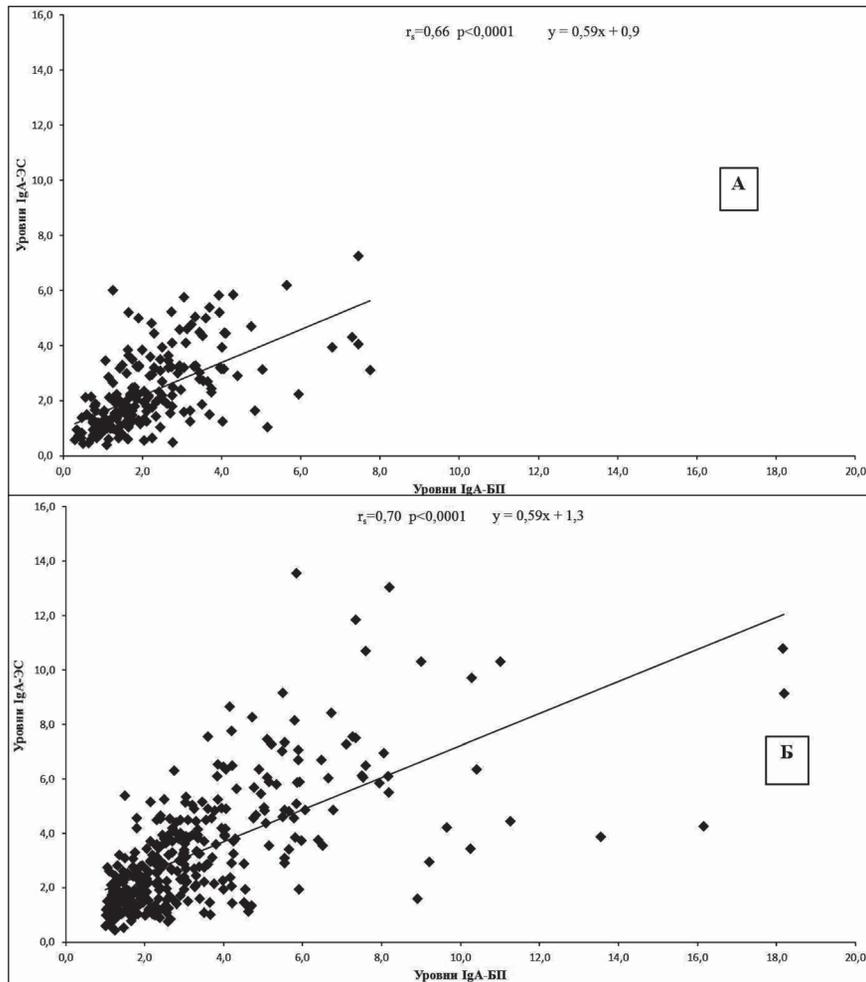


Рис. 1. Взаимосвязи уровней IgA-ЭС (y) и IgA-БП (x) у здоровых женщин (А) и больных ER+ РМЖ (Б)

И действительно, между уровнями IgA-БП, с одной стороны, и IgA-ЭС и IgA-ПГ, с другой стороны, обнаружены прямые линейные корреляционные связи средней силы как у здоровых женщин, так и у больных РМЖ (и ER+ и ER-) с коэффициентами корреляции $r_s = 0,54-0,7$ с $p < 0,0001$. На рис. 1 приведен пример обнаруженных корреляций между IgA-ЭС (y) и IgA-БП (x) у здоровых женщин (А) и больных ER+ РМЖ (Б).

Таким образом, при стимуляции синтеза секреторных IgA против БП с профилактической целью вполне вероятно может повышаться уровень сывороточных IgA-БП. В свою очередь, это может повлечь за собой индукцию IgA-ЭС и IgA-ПГ, которые в комбинации с IgA-БП могут не тормозить, а стимулировать возникновение ER+ РМЖ. Поэтому стратегия активной иммунопрофилактики рака человека за счет стимуляции антиканцерогенного иммунитета, предлагаемая некоторыми авторами [15–17, 19, 31], нуждается в дополнительной проверке. В частности, при иммунизации животных конъюгатами химических канцерогенов с макромолекулярными носителями необходимо контролировать синтез АТ, специфичных не только к канцерогенам, но и к эндогенным стероидам.

Заключение

В канцерогенезе рака молочной железы принимают участие две основные группы факторов: внешние – химические канцерогены (в том числе полициклические ароматические углеводороды, БП) и внутренние – стероидные гормоны. Поэтому в разработке информативных методов определения риска РМЖ необходимо учитывать их совместное воздействие на клетки-мишени. Этому условию соответствует исследование специфических иммунных реакций на указанные химические соединения.

В работе показано, что образование АТ, специфичных к БП, ЭС и ПГ, – взаимосвязанные процессы. Уровни IgA-ЭС и IgA-ПГ коррелируют с уровнями IgA-БП с высокой статистической значимостью ($p < 0,0001$). Одновременное повышение уровней указанных АТ ассоциировано с ER+ РМЖ ($p < 0,0001$; OR=2,8), но не с ER- РМЖ. Таким образом, комплексный иммуноанализ АТ против химических канцерогенов окружающей среды и половых стероидных гормонов можно рассматривать как перспективный метод в определении показаний для превентивного назначения тамоксифена и других селективных модуляторов эстрогеновых

рецепторов. В то же время активная стимуляция антиканцерогенного иммунного ответа с целью профилактики РМЖ может сопровождаться повышением уровня АТ, специфичных к стероидным гормонам, и возрастанием риска возникновения РМЖ. Очевидно, для защиты человека от воздействия химических канцерогенов потребуются иные методические подходы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Гурина Л.И., Одинцова И.Н., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Юдин С.В., Косых Н.Э. Онкоэпидемиологические исследования в регионе Сибири и Дальнего Востока. Дальневосточный медицинский журнал. 2005; 1: 51–55.
2. Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2014 Oct 17; 6: 423–30. doi: 10.2147/CMAR.S55219.
3. Ghousaini M., Fletcher O., Michailidou K., Turnbull C., Schmidt M.K., Dicks E., Dennis J., Wang Q., Humphreys M.K., Luccarini C., Baynes C., Conroy D., Maranian M., Ahmed S., Driver K., Johnson N., Orr N., dos Santos Silva I., Waisfisz Q., Meijers-Heijboer H., Uitterlinden A.G., Rivadeneira F. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet*. 2012 Jan 22; 44 (3): 312–8. doi: 10.1038/ng.1049.
4. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010; 11 (4): 258–266.
5. Бурденный А.М., Казубская Т.П., Брага Э.А., Носиков В.В., Логинов В.И. Ассоциация полиморфных маркеров генов биотрансформации ксенобиотиков с раком молочной железы у женщин Московского региона. *Молекулярная медицина*. 2012; 5: 30–34.
6. Economopoulos K.P., Sergentanis T.N. Three polymorphisms in cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) gene and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jul; 122(2): 545–51. doi: 10.1007/s10549-009-0728-z.
7. Go R.E., Hwang K.A., Choi K.C. Cytochrome P450 1 family and cancers. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Mar; 147: 24–30. doi: 10.1016/j.jsmb.2014.11.003.
8. Brewster A.M., Jorgensen T.J., Ruczinski I., Huang H.Y., Hoffman S., Thuita L., Newschaffer C., Lunn R.M., Bell D., Helzlsouer K.J. Polymorphisms of the DNA repair genes XPD (Lys751Gln) and XRCC1 (Arg399Gln and Arg194Trp): relationship to breast cancer risk and familial predisposition to breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Jan; 95 (1): 73–80. doi: 10.1007/s10549-005-9045-3.
9. Duell E.J., Millikan R.C., Pittman G.S., Winkel S., Lunn R.M., Tse C.K., Eaton A., Mohrenweiser H.W., Newman B., Bell D.A. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Mar; 10 (3): 217–22.
10. De Buck S.S., Augustijns P., Muller C.P. Specific antibody modulates absorptive transport and metabolic activation of benzo[a]pyrene across Caco-2 monolayers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 May; 313 (2): 640–6. doi:10.1124/jpet.104.081034.
11. De Buck S.S., Schellenberger M.T., Ensch C., Muller C.P. Effects of antibodies induced by a conjugate vaccine on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone absorptive transport, metabolism, and proliferation of human lung cells. *Int J Cancer*. 2010 Aug 1; 127 (3): 513–20. doi: 10.1002/ijc.25073.
12. Cernohorska H., Klimesova S., Lepsa L., Jinoch P., Milcova A., Schmutzerova J., Topinka J., Labaj J. Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[a]pyrene. *Mutat Res*. 2012 Feb 18; 742 (1–2): 2–10. doi: 10.1016/j.mrgentox.2011.10.016.
13. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Коваль В.Д., Шашова Е.Е., Чойнзонов Е.Л., Иванова Э.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Афанасьев С.Г. Химотрипсинподобная активность и субъединичный состав протеасом в злокачественных опухолях человека. *Молекулярная биология*. 2014; 48 (3): 444–451.
14. Grova N., Prodhomme E.J., Schellenberger M.T., Farinelle S., Muller C.P. Modulation of carcinogen bioavailability by immunization with benzo[a]pyrene – conjugate vaccine. *Vaccine*. 2009 Jun 24; 27 (31): 4142–51. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.052.
15. Moolten F.L., Capparel N., Boger E. Reduction of respiratory tract binding of benzo(a)pyrene in mice by immunization. *J Natl Cancer Inst*. 1978 Nov; 61 (5): 1347–9.

Авторы благодарят академика Л.Н. Иванову за содействие в развитии выбранного направления исследований, а также сотрудников лаборатории иммунохимии ИЭЧ СО РАН М.П. Аносова, К.С. Красильникову, Е.А. Гурова за техническую поддержку настоящей работы.

16. Moolten F.L., Schreiber B., Rizzone A. Protection of mice against 7.12 – dimethylbenz(a)anthracene – induced skin tumors by immunization with fluorinated analog of carcinogen. *Cancer Res*. 1981 Feb; 41 (2): 425–9.
17. Peck R.M., Peck E.B. Inhibition of chemically induced neoplasia by immunization with an antigenic carcinogen-protein conjugate. *Cancer Res*. 1971 Nov; 31 (11): 1550–4.
18. Schellenberger M.T., Farinelle S., Willièmi S., Muller C.P. Evaluation of adjuvants for a candidate conjugates vaccine against benzo[a]pyrene. *Human Vaccines*. 2011; 7: 166–173.
19. Silbart L.K., Keren D.F. Reduction of intestinal carcinogen absorption by carcinogen-specific immunity. *Science*. 1989 Mar 17; 243 (4897): 1462–4.
20. Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorneycroft I.H. Survival of tumors after immunization against oestrogens. *Nature*. 1971 May 14; 231 (5298): 118–119.
21. Rosenberg M., Amir D., Folman Y. The effects of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology*. 1987; 28: 417–426.
22. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Аносова Т.П., Савченко Я.А., Баканова М.Л., Минаева В.И., Мун С.А., Ларин С.А., Костяно М.В. Сывороточные антитела к бензо[а]пирену и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови у рабочих углеперерабатывающего предприятия. *Российский иммунологический журнал*. 2011; 5 (1): 39–44.
23. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Вержбицкая Н.Е., Тутов В.А., Вафин И.А., Рагожина С.Е. Антитела к химическим канцерогенам и стероидным гормонам у больных раком легкого. *Российский иммунологический журнал*. 2014; 8 (2): 219–227.
24. Galati R., Zijno A., Crebelli R., Falasca G., Tomei F., Iecher F., Carta R., Verdina A. Detection of antibodies to the benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in sera from individuals exposed to low doses of polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Exp Clin Cancer Res*. 2001 Sep; 20 (3): 359–64.
25. Ustinov V.A., Matveeva V.A., Kostyanko M.V., Glushkov A.N. Antibodies against benzo[a]pyrene in immunized mouse and lung cancer patients. *Exp Oncol*. 2013 Sep; 35 (3): 207–10.
26. Аносова Т.П., Поленок Е.Г., Аносов М.П., Красильникова К.С., Костяно М.В., Вержбицкая Н.Е., Гурова Е.А., Вафин И.А., Рагожина С.Е., Глушков А.Н. Антитела к ксено- и эндобиотикам у больных раком молочной железы. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2012; 5 (2): 440–443.
27. Глушков А.Н., Аносова Т.П., Небесная Н.Г., Железнова Л.Я. Изотипические особенности антител к полициклическим ароматическим углеводородам у больных раком молочной железы, желудка, толстой и прямой кишки. *Экспериментальная онкология*. 1996; 18: 426–428.
28. Glushkov A., Polenok E., Kostyanko M., Antonov A., Verzhbitskaya N., Vafin I., Ragozhina S. Postmenopausal breast cancer risk in relation to antibodies specific to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone. *Iran J Cancer Prev*. 2016 Apr 24; 9 (2): e4212. doi: 10.17795/ijcp-4212.
29. Glushkov A.N. Immunological disbalance in carcinogenesis. *Med Hypotheses*. 2014 Aug; 83 (2): 166–71. doi: 10.1016/j.mehy.2014.05.003.
30. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013 Spring; 4 (2): 627–35.
31. Verdina A. Carcinogen-modified DNA and specific humoral immunity toward carcinogen-DNA adducts. *Ann Ist Super Sanita*. 2006; 42 (2): 189–94.

Поступила 24.06.16
Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Института экологии человека СО РАН, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук; профессор кафедры генетики, Кемеровский государственный университет (г. Кемерово, Российская Федерация). E-mail: ihe@list.ru. SPIN-код: 9536-8530.

Поленок Елена Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией иммунохимии Института экологии человека СО РАН, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (г. Кемерово, Российская Федерация). E-mail: egpolenok@mail.ru. SPIN-код: 3925-0185.

Магарилл Юрий Абрамович, кандидат медицинских наук, заведующий общим курсом онкологии, Кемеровский государственный медицинский университет (г. Кемерово, Российская Федерация). E-mail: attik1@mail.ru. AuthorID в РИНЦ: 522768

Аносова Татьяна Петровна, ведущий инженер-биолог лаборатории иммунохимии Института экологии человека СО РАН, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук (г. Кемерово, Российская Федерация). E-mail: tm-petrovichi@mail.ru. SPIN-код: 9969-4392.

Антонов Александр Викторович, заведующий маммологическим отделением, Областной клинической онкологической диспансер (г. Кемерово, Российская Федерация). E-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru.

Вержбицкая Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, Кемеровское областное патологоанатомическое бюро (г. Кемерово, Российская Федерация). E-mail: keu-73@mail.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ANTIBODIES TO BENZO[A]PYRENE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE IN THE POSTMENOPAUSAL BREAST CANCER WOMEN

A.N. Glushkov^{1,4}, E.G. Polenok¹, Y.A. Magarill², T.P. Anosova¹, A.V. Antonov³, N.E. Verzhbickaja⁵

The Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Institute of Human Ecology, Kemerovo¹
Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo²
Regional clinical oncology hospital, Kemerovo³
Kemerovo State University, Kemerovo⁴
Pathologoanatomic bureaus, Kemerovo⁵
10, Leningradsky avenue, 650065-Kemerovo, Russia, e-mail: ihe@list.ru¹

Abstract

The identification of women who are at high risk of developing breast cancer plays a key role in chemoprevention of breast cancer selective estrogen receptor modulators. **Purpose:** To study specific immune responses to chemical carcinogens and sex steroid hormones associated with breast cancer in postmenopausal women. **Material and methods.** Serum IgA-antibodies specific to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone were studied in 203 non-smoking healthy women and 469 non-smoking breast cancer patients (125 with ER– and 344 with ER+) using semi-quantitative enzyme immunoassay. **Results.** The low levels of all three antibodies were revealed in 53.2 % of healthy donors, in 47.2 % of breast cancer patients with ER– and in 40.7 % of patients with ER+. The high levels of all three antibodies were found in 12.3 %, 18.4 % and 26.5 % of cases, respectively. In the studied groups, the levels of antibodies to estradiol and progesterone were correlated with the levels of antibodies to benzo[a]pyrene ($r_s=0.54-0.7$, $p<0.0001$). **Conclusion.** Immunoassay of antibodies to exogenous and endogenous antigens could be useful for determining risk of developing ER+ breast cancer and preventing administration of tamoxifen and others selective modulators of estrogen receptors. Active immunization against exogenous chemical carcinogens could increase the levels of antibodies to endogenous steroids, thus stimulating breast cancer.

Key words: breast cancer, antibodies, benzo[a]pyrene, estradiol, progesterone.

REFERENCES

1. Pisareva L.F., Choinzonov E.L., Gurina L.I., Odintsova I.N., Shoikhet Ya.N., Lazarev A.F., Yudin S.V., Kosykh N.E. Epidemiological research of cancer in the region of Siberia and Far East. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal. 2005; 1: 51–55. [in Russian]
2. Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. Cancer Manag Res. 2014 Oct 17; 6: 423-30. doi: 10.2147/CMAR.S55219.

3. Ghousaini M., Fletcher O., Michailidou K., Turnbull C., Schmidt M.K., Dicks E., Dennis J., Wang Q., Humphreys M.K., Luccarini C., Baynes C., Conroy D., Maranian M., Ahmed S., Driver K., Johnson N., Orr N., dos Santos Silva I., Waisfisz Q., Meijers-Heijboer H., Uitterlinden A.G., Rivadeneira F. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. Nat Genet. 2012 Jan 22; 44 (3): 312–8. doi: 10.1038/ng.1049.

4. *Imjanitov E.N.* Hereditary breast cancer. *Prakticheskaja onkologija*. 2010; 11 (4): 258–266 [in Russian]
5. *Burdennyj A.M., Kazubskaja T.P., Braga Je.A., Nosikov V.V., Loginov V.I.* Association of polymorphic markers of xenobiotic biotransformation genes with breast cancer in females residing in Moscow. *Molekuljarnaja medicina*. 2012; 5: 30–34 [in Russian]
6. *Economopoulos K.P., Sergentanis T.N.* Three polymorphisms in cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) gene and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jul; 122(2): 545–51. doi: 10.1007/s10549-009-0728-z.
7. *Go R.E., Hwang K.A., Choi K.C.* Cytochrome P450 1 family and cancers. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Mar; 147: 24–30. doi: 10.1016/j.jsmb.2014.11.003.
8. *Brewster A.M., Jorgensen T.J., Ruczinski I., Huang H.Y., Hoffman S., Thuita L., Newschaffer C., Lunn R.M., Bell D., Helzlsouer K.J.* Polymorphisms of the DNA repair genes XPD (Lys751Gln) and XRCC1 (Arg399Gln and Arg194Trp): relationship to breast cancer risk and familial predisposition to breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Jan; 95 (1): 73–80. doi: 10.1007/s10549-005-9045-3.
9. *Duell E.J., Millikan R.C., Pittman G.S., Winkel S., Lunn R.M., Tse C.K., Eaton A., Mohrenweiser H.W., Newman B., Bell D.A.* Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Mar; 10 (3): 217–22.
10. *De Buck S.S., Augustijns P., Muller C.P.* Specific antibody modulates absorptive transport and metabolic activation of benzo[a]pyrene across Caco-2 monolayers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 May; 313 (2): 640–6. doi:10.1124/jpet.104.081034.
11. *De Buck S.S., Schellenberger M.T., Ensch C., Muller C.P.* Effects of antibodies induced by a conjugate vaccine on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone absorptive transport, metabolism, and proliferation of human lung cells. *Int J Cancer*. 2010 Aug 1; 127 (3): 513–20. doi: 10.1002/ijc.25073.
12. *Cernohorska H., Klimesova S., Lepsa L., Jinoch P., Milcova A., Schmuczerova J., Topinca J., Labaj J.* Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[a]pyrene. *Mutat Res*. 2012 Feb 18; 742 (1–2): 2–10. doi: 10.1016/j.mrgentox.2011.10.016.
13. *Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D., Shashova E.E., Choinzonov E.L., Ivanova E.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaya E.M., Usynin E.A., Afanas'ev S.G.* Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers. *Mol. Biol.* 2014; 48 (3): 444–451. [in Russian]
14. *Grova N., Prodhomme E.J., Schellenberger M.T., Farinelle S., Muller C.P.* Modulation of carcinogen bioavailability by immunization with benzo[a]pyrene-conjugate vaccine. *Vaccine*. 2009 Jun 24; 27 (31): 4142–51. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.052.
15. *Moolten F.L., Capparel N., Boger E.* Reduction of respiratory tract binding of benzo(a)pyrene in mice by immunization. *J Natl Cancer Inst*. 1978 Nov; 61 (5): 1347–9.
16. *Moolten F.L., Schreiber B., Rizzone A.* Protection of mice against 7,12 – dimethylbenz(a)anthracene – induced skin tumors by immunization with fluorinated analog of carcinogen. *Cancer Res*. 1981 Feb; 41 (2): 425–9.
17. *Peck R.M., Peck E.B.* Inhibition of chemically induced neoplasia by immunization with an antigenic carcinogen-protein conjugate. *Cancer Res*. 1971 Nov; 31 (11): 1550–4.
18. *Schellenberger M.T., Farinelle S., Willème S., Muller C.P.* Evaluation of adjuvants for a candidate conjugates vaccine against benzo[a]pyrene. *Human Vaccines*. 2011; 7: 166–173.
19. *Silbart L.K., Keren D.F.* Reduction of intestinal carcinogen absorption by carcinogen-specific immunity. *Science*. 1989 Mar 17; 243 (4897): 1462–4.
20. *Caldwell B.V., Tillson S.A., Esber H., Thorncroft I.H.* Survival of tumors after immunization against oestrogens. *Nature*. 1971; 231 (5298): 118–9.
21. *Rosenberg M., Amir D., Folman Y.* The effects of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology*. 1987; 28: 417–426.
22. *Glushkov A.N., Polenok E.G., Anosova T.P., Savchenko Ja.A., Bakanova M.L., Minina V.I., Mun S.A., Larin S.A., Kostjanko M.V.* Serum antibodies to benzo[a]pyrene and chromosomal aberrations in lymphocytes of peripheral blood in the workers of coal processing enterprise. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2011; 5 (14): 39–44 [in Russian]
23. *Glushkov A.N., Polenok E.G., Verzhbickaja N.E., Titov V.A., Vafin I.A., Ragozhina S.E.* Antibodies to chemical carcinogenes and steroid hormones in lung cancer patients. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2014; 8 (2): 219–227 [in Russian].
24. *Galati R., Zijno A., Crebelli R., Falasca G., Tomei F., Iecher F., Carta R., Verdina A.* Detection of antibodies to the benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in sera from individuals exposed to low doses of polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Exp Clin Cancer Res*. 2001 Sep; 20 (3): 359–64.
25. *Ustinov V.A., Matveeva V.A., Kostyanko M.V., Glushkov A.N.* Antibodies against benzo[a]pyrene in immunized mouse and lung cancer patients. *Exp Oncol*. 2013 Sep; 35 (3): 207–10.
26. *Anosova T.P., Polenok E.G., Anosov M.P., Krasil'nikova K.S., Kostjanko M.V., Verzhbickaja N.E., Gurov E.A., Vafin I.A., Ragozhina S.E., Glushkov A.N.* Antibodies to xeno- and endobiotics in patients with breast cancer. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra RAN*. 2012; 5 (2): 440–443 [in Russian]
27. *Glushkov A.N., Anosova T.P., Nebesnaja N.G., Zheleznova L.Ja.* Isotypic features of antibodies to polycyclic aromatic hydrocarbons in patients with cancer of breast, stomach, colon and rectum. *Jeksperimental'naja Onkologija*. 1996; 18: 426–428 [in Russian]
28. *Glushkov A., Polenok E., Kostyanko M., Antonov A., Verzhbitskaya N., Vafin I., Ragozhina S.* Postmenopausal breast cancer risk in relation to antibodies specific to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone. *Iran J Cancer Prev*. 2016 Apr 24; 9 (2): e4212. doi: 10.17795/ijcp-4212.
29. *Glushkov A.N.* Immunological disbalance in carcinogenesis. *Med Hypotheses*. 2014 Aug; 83 (2): 166–71. doi: 10.1016/j.mehy.2014.05.003.
30. *Hajian-Tilaki K.* Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013; 4 (2): 627–35.
31. *Verdina A.* Carcinogen-modified DNA and specific humoral immunity toward carcinogen-DNA adducts. *Ann Ist Super Sanita*. 2006; 42 (2): 189–94.

Received 24.06.16
Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Glushkov Andrey N., MD, DSc, Professor, Director of Institute of Human Ecology of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Genetics, Kemerovo State University (Kemerovo, Russian Federation). E-mail: ihe@list.ru. SPIN-code: 9536-8530.

Polenok Elena G., PhD, Head of Immunochemistry Department, Institute of Human Ecology of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation). E-mail: egpolenok@mail.ru. SPIN-code: 3925-0185.

Magarill Yury A., MD, PhD, Head of Oncology Department, Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russian Federation). E-mail: attik1@mail.ru. AuthorID: 522768.

Anosova Tatiana P., Principal Engineer, Biologist, Immunochemistry Department, Institute of Human Ecology of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, (Kemerovo, Russian Federation). E-mail: tm-petrovichi@mail.ru. SPIN-code: 9969-4392.

Antonov Alexandr V., MD, Head of the Department of Breast Diseases, Regional Clinical Cancer Center (Kemerovo, Russian Federation). E-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru.

Verzhbitskaya Natalia E., MD, PhD, Head of Anatomic Pathology Department, Kemerovo Regional Anatomic Pathology Bureau (Kemerovo, Russian Federation). E-mail: keu-73@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ НИЗКОРАЗМЕРНЫХ СТРУКТУР ОКСИДА АЛЮМИНИЯ ДЛЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

М.С. Коровин^{1,2}, А.Н. Фоменко^{1,2}, О.В. Бакина^{1,2}, М.И. Лернер^{1,2}

Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук, г. Томск¹

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск², 634055, г. Томск, пр. Академический, 2/4. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹

Аннотация

Введение. В последнее время наноразмерные материалы привлекают внимание исследователей в связи с их потенциальной возможностью использования в медицине. Физические механизмы взаимодействия наноструктур с опухолевыми клетками позволяют разработать новые методы борьбы с опухолевыми заболеваниями. Последние исследования показывают, что такие физико-химические характеристики наноструктур, как форма и размер, являются важным фактором их биологической активности и токсичности. **Цель исследования** – выявление роли формы наноструктур оксида алюминия при их токсическом воздействии на опухолевые клетки. **Материал и методы.** С использованием наночастиц алюминия синтезированы положительно заряженные низкоразмерные структуры на основе оксида алюминия, обладающие различной формой: агломераты нанопластинок, нанопластинки, конусовидные наноагрегаты. Полученные частицы были охарактеризованы методами просвечивающей электронной микроскопии и рентгеновской дифракции. Цитотоксическое действие структур определяли при помощи МТТ-теста на культурах базальных клеток HeLa, A549, MDA и РумТ. **Результаты.** Показано, что наиболее выраженным токсическим действием по отношению к исследованным линиям клеток обладают агломераты нанопластинок оксида алюминия, в то время как нанопластинки и конусовидные наноагрегаты не токсичны. **Заключение.** Токсическое действие агломератов нанопластинок связано с их формой, а именно с наличием у них множественных краев и дефектов поверхности.

Ключевые слова: оксид алюминия, наноструктуры, агломераты нанопластинок, нанопластины, конусовидные наноагрегаты, МТТ-тест, опухолевые клетки, токсичность.

Наноматериалы находят своё применение для обнаружения и разрушения опухолевых клеток [1, 2]. Преимущество наночастиц обусловлено их уникальными свойствами, такими как высокая поверхностная энергия, устойчивая сорбция биомолекул, изменение физико-химических свойств под действием физических полей, малые размеры, сопоставимые с биомолекулами, наличие магнитных свойств и биосовместимость. Эти особенности открывают новые перспективы применения нанопрепаратов в терапии онкологических заболеваний. Различные исследования посвящены использованию наноматериалов различного химического состава для направленного воздействия на клетки [3]. Особый интерес представляют системы на основе магнитных наночастиц [4] и частиц оксидов металлов, таких как алюминий [5] или кремний [6, 7], обладающих низкой токсичностью и развитой поверхностью.

Одним из перспективных материалов является наноструктурный оксид алюминия (НОА), характеризующийся невысокой цитотоксичностью, простыми методами синтеза и разнообразием структурных форм. Оксиды алюминия нанометро-

вых размеров благодаря развитой поверхности и высокой способности к сорбции могут осуществлять функцию антигенного депо, а также неспецифически усиливать фагоцитоз и использоваться в векторных вакцинах [8]. Наноструктурный оксид алюминия находит применение в процессах разделения белковых молекул при помощи фильтрации [9], адсорбции и деградации молекул TNF- α (tumor necrosis factor), выделяющихся при инфицировании, поступлении в организм бактериальных эндотоксинов [10]. Частицы НОА способны проникать через мембраны клеток линий L929 и VJ [11], а при воздействии на клетки линий VERO, HEP 2, MDA MB 231 и A549 с ростом концентрации НОА от 2 до 500 мкг/мл наблюдалось снижение скорости пролиферации клеток [12]. Заметно меньшее цитотоксическое воздействие оказывали частицы НОА со средним размером 10 нм по сравнению с наночастицами размером около 50 нм [13]. В случае TiO₂ большей цитотоксичностью обладали наноструктуры дендритной и веретенообразной формы по сравнению со сферическими [14]. При этом у частиц дендритной формы цитотоксичность связана с количеством граней. Поверхность на-

ночастиц оксидов является активной при наличии большого количества углов и краев, т.е. дефектов на поверхности частиц. На примере структур ZnO концентрация поверхностных дефектов снижалась в ряду: нанопластины, наноленты, агрегаты наночастиц [15]. Поверхностные дефекты приводили к возникновению окислительно-восстановительных реакций с адсорбированными молекулами воды с образованием гидроксильного радикала и супероксид анион-радикала (O_2^-). В результате этих реакций в живых клетках индуцировался окислительный стресс, вызываемый генерацией H_2O_2 [16]. Описанный механизм генерации H_2O_2 может также реализовываться при воздействии НОА различной формы на нормальные и опухолевые клетки, что может приводить к подавлению их жизнедеятельности. С другой стороны, одним из возможных механизмов подавления пролиферации клеток НОА может служить адсорбция молекул и ионов из микроокружения клеток на поверхности наноструктур [17].

Целью исследования явилось определение роли формы НОА при их воздействии на опухолевые клетки линий HeLa, A549, MDA и PyMT. Для выявления цитотоксичности наночастиц с различной формой были синтезированы наноструктуры оксида алюминия, обладающие гранями и краями, а также изучено их цитотоксическое действие на клетки.

Материал и методы

Для синтеза наноструктурного оксида алюминия (НОА) различной формы в качестве прекурсора использовали нанопорошок алюминия, полученный электрическим взрывом алюминиевой проволоочки в атмосфере аргона [18]. Порошок алюминия был предоставлен компанией «Передовые порошковые технологии» (г. Томск, Россия). Окислением нанопорошка алюминия дистиллированной водой при $60^\circ C$ и атмосферном давлении был получен НОА в виде агломератов нанолент [19]. Гидротермальной обработкой синтезированных агломератов нанолент в автоклаве гидродинамического синтеза PTE 05L (Weihai Global Chemical Machinery MFG Co., LTD, Китай) в течение 6 ч при $200^\circ C$ был синтезирован НОА в виде нанопластинок. Окислением нанопорошка алюминия водяным паром в эксикаторе при постоянной влажности 80 % и температуре $60^\circ C$ был получен НОА в форме конусовидных агрегатов [20]. Форму и размер синтезированных структур исследовали методом просвечивающей электронной микроскопии (JEOL JEM-2100, Япония) [21]. Фазовый состав структур определяли при помощи дифрактометра (XRD-6000, Shimadzu, Япония, Cu-K α излучение, длина волны 1.54056 Å) [22], удельную поверхность определяли методом тепловой десорбции азота (Сорбтомер М, Россия) [23] и рассчитывали по методу БЭТ (Брунауэра–Эммета–Теллера). Заряд поверхности структур оценивали по их ξ -потенциалу (Zetasizer Nano ZSP, Malvern, Великобритания).

Цитологические исследования проводили на базе Института Джозефа Стефана (г. Любляна, Словения). Цитотоксическое действие НОА определяли при помощи МТТ-теста [24] на культурах базальных клеток альвеолярной аденокарциномы человека A549, культурах клеток рака шейки матки человека HeLa, культурах аденокарциномы лёгкого человека MDA, предоставленных Американской коллекцией типовых культур (ATCC), и на культурах PyMT клеток – первичных клетках, выделенных из опухоли мышей. Конечная концентрация клеток составила 1×10^4 клеток/100 мкл в лунке 96-луночного микропланшета. Клетки A549 и HeLa культивировали в виде монослоя в среде MEM (Sigma-Aldrich, США) с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки (Nucclone, Великобритания) и 1 % пенициллин/стрептомицина (Биолот, Россия). Культивирование клеток проводили при температуре $37 \pm 1^\circ C$ и 5 % CO_2 в течение 24 ч. После инкубирования питательную среду осторожно удаляли и два раза промывали клетки раствором натрий-фосфатного буфера Дульбекко DPBS (Lonza, Швейцария). Для определения цитотоксичности использовали суспензии наноструктур в клеточной среде в концентрациях от 0,001 мг/мл до 10 мг/мл. Клетки с НОА инкубировали при температуре $37 \pm 1^\circ C$ и 5 % CO_2 в течение 24 ч. Для проведения МТТ-теста питательную среду удаляли и два раза промывали клетки раствором DPBS. Затем в каждую лунку добавляли по 100 мкл питательной среды и по 10 мкл раствора МТТ 3–4,5-диметилтиазол-2,5 дифенил тетразолия бромид (Sigma-Aldrich, США). Инкубирование с раствором МТТ проводили в течение 2 ч при температуре $37 \pm 1^\circ C$ и 5 % CO_2 . По окончании инкубирования питательную среду осторожно удаляли и добавляли в каждую лунку по 100 мкл диметилсульфоксида (Sigma-Aldrich, США) для растворения кристаллов формазана. Через 15 мин определяли оптическую плотность на микропланшетном спектрофотометре TecanInfiniteM1000 PRO (Tecan, Австрия) при длине волны 570 нм. Далее вычисляли долю живых клеток в (C_L , %) по формуле

$$C_L = \frac{A_s}{A_c} \times 100 \%$$

где A_s – оптическая плотность исследуемого образца, A_c – оптическая плотность контрольного образца.

Контрольной группой служили клетки без добавления частиц НОА. Для статистической обработки данных использовались параметрические методы с уровнем достоверности $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При окислении водой нанопорошка алюминия (рис. 1а) формируются пористые структуры (НОА), представляющие собой агломераты нанолент

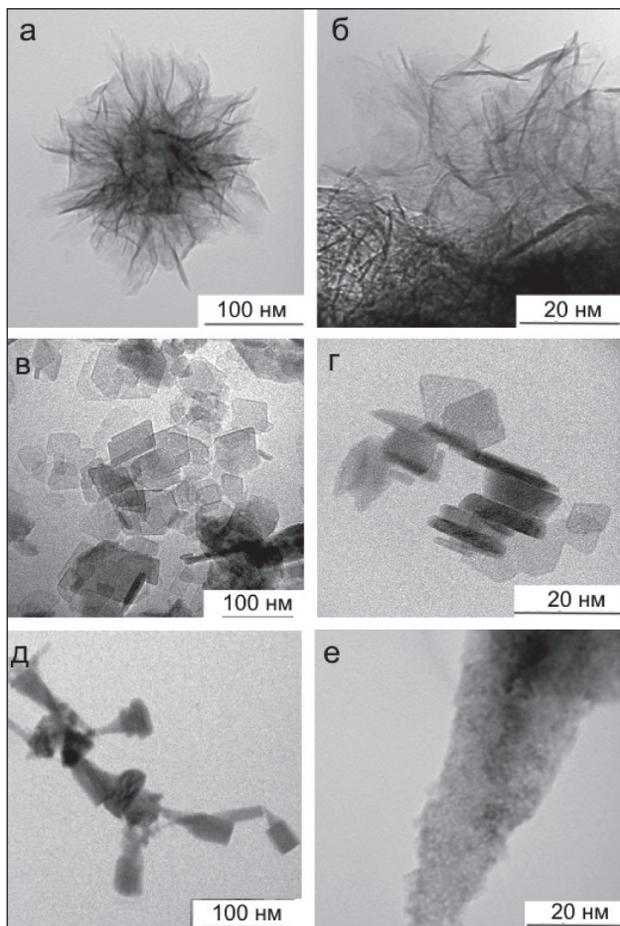


Рис. 1. Электронно-микроскопические изображения частиц, полученных окислением в воде (а, б), при гидротермальной обработке (в, г), во влажном воздухе (д, е)

в фазе бемита, кристаллической модификации оксида алюминия, соответствующей химической формуле $AlOOH$, элементарная ячейка имеет состав $Al_4O_4(OH)_4$, что соответствует 4 молекулам $AlOOH$. Образующиеся агломераты обладают практически сферической формой с удельной поверхностью $300 \text{ м}^2/\text{г}$ и размером $0,5\text{--}3 \text{ мкм}$ и состоят из отдельных листов толщиной $5\text{--}10 \text{ нм}$ и планарным размером около $150\text{--}300 \text{ нм}$ (рис. 1б). Агломераты нанолитов имеют развитую поверхность и множество краев, образованных отдельными нанолитами. При обработке синтезированных агломератов нанолитов в гидротермальных условиях образуются гладкие нанопластины бемита размером $40\text{--}100 \text{ нм}$ и толщиной $4\text{--}15 \text{ нм}$ (рис. 1б, в). Удельная поверхность структур составила $124 \text{ м}^2/\text{г}$. При окислении нанопорошка алюминия парами воды образуются конусовидные агрегаты в фазе байерита $Al(OH)_3$ с явно выраженной кристаллизацией. Элементарная ячейка имеет состав $4Al(OH)_3$. Размер агрегатов достигает 100 нм (рис. 1г, д), удельная поверхность $16 \text{ м}^2/\text{г}$.

Все синтезированные образцы имеют положительный заряд поверхности, противоположный заряду клеток, что может повысить их биоактивность за счет взаимного притяжения и довольно крупных размеров, которые не позволяют им проникать внутрь клеток [25], соответственно, их токсический эффект будет, прежде всего, зависеть от формы их поверхности. Наименьший токсический эффект HeLa клеток во всём диапазоне исследуемых концентраций оказали конусовидные агрегаты и нанопластины (рис. 2а). Их слабое токсическое действие было также отмечено для РумТ клеток (рис. 2б). Концентрация НОА не влияла на количество живых клеток.

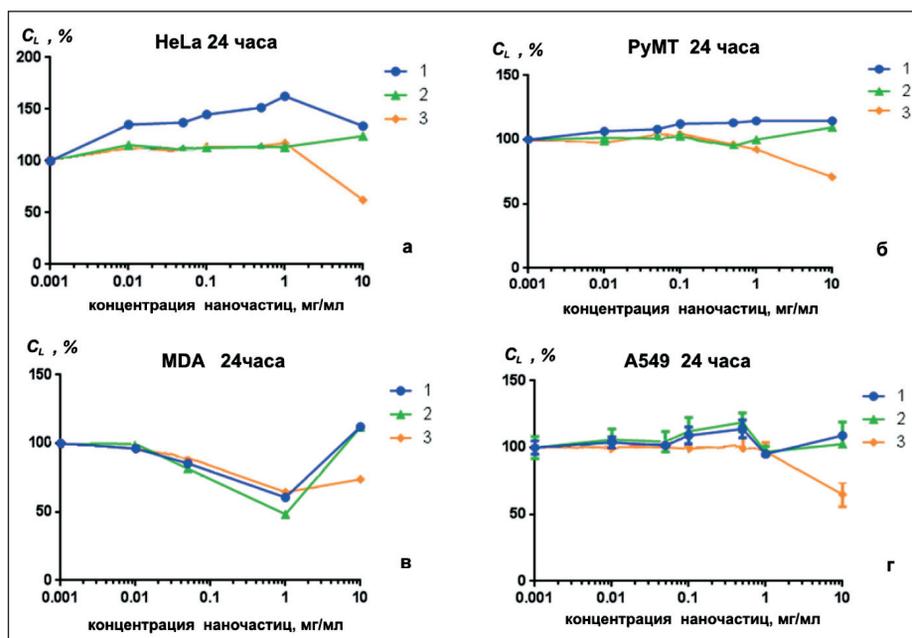


Рис. 2. Влияние низкоразмерных структур оксида алюминия на клетки А549 (а), клетки HeLa (б), клетки MDA (в), клетки РумТ (г): 1 – нанопластины; 2 – конусовидные агрегаты; 3 – агломераты нанолитов

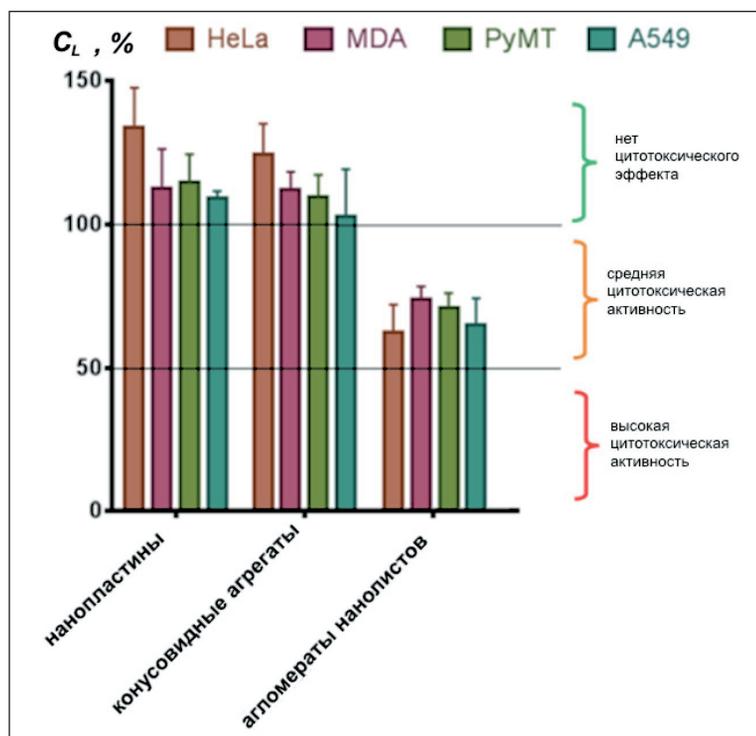


Рис. 3. Жизнеспособность клеток (24 ч, 10 мг/мл)

Наноструктуры вне зависимости от дефектности поверхности оказали токсическое действие на клетки линии MDA (рис. 2в) в диапазоне концентраций от 0,001 до 1 мг/мл. Количество жизнеспособных клеток было снижено на 20–30 %. Токсическое действие НОА заметно уменьшилось при концентрации образцов 10 мг/мл. Это может быть связано с каскадом окислительно-восстановительных реакций, индуцирующих окислительный стресс в живых клетках [26], активирующий оксидант-чувствительные факторы транскрипции, которые, в свою очередь, приводят к устойчивости опухолевых клеток к действию антиоксидантов [27]. Нанопластинки и конусовидные агрегаты оказали слабое токсическое действие на клетки линии A549 (рис. 2г) во всем диапазоне концентраций. По сравнению с другими НОА агломераты наноллистов оказали токсическое действие на все линии клеток в диапазоне концентраций 1–10 мг/мл (рис. 2 а–г). Гистограммы, наглядно демонстрирующие величину токсического действия синтезированных НОА при концентрации 10 мг/мл, представлены на рис. 3.

Нанопластинки и конусовидные агрегаты нетоксичны для исследованных линий клеток. Наибольший токсический эффект оказали агломераты наноллистов, не подавляя жизнеспособность клеток полностью. По этой причине их действие на исследованные линии клеток можно определить как среднетоксическое. За счёт большого количества граней агломераты наноллистов обладают большим числом поверхностных дефектов по сравнению с другими наноструктурами. Вероятно, эти центры служат сосредоточением генерации супероксид-

ных радикалов, гидроксильных радикалов и пероксида водорода и являются определяющими в индуцировании токсичности [19].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что цитотоксичность наноструктур на основе оксида алюминия наряду с другими факторами определяется их формой, а конкретно наличием и количеством краев и граней у наноструктур. При исследовании воздействия наноструктур на линии опухолевых клеток A549, HeLa, MDA, PyMT показано, что с увеличением числа краев у наноструктур их токсическое действие усиливается. Нанопластинки и конусовидные наноагрегаты не являются токсичными, в то время как агломераты наноллистов со множественными краями в диапазоне концентраций 1–10 мг/мл оказывают среднетоксическое действие. Полученные данные поддерживают ранее предложенный в литературе механизм подавления жизнедеятельности клеток вследствие образования перекиси водорода на поверхностных дефектах наноструктур. Дальнейшее изучение влияния формы частиц на клетки приведет к созданию новых соединений с противоопухолевой активностью, использование которых позволит повысить эффективность лечения онкологических заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (Грант № 14-23-00096). Наночастицы алюминия получены в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг.

ЛИТЕРАТУРА

- Rao W., Wang H., Han J., Zhao S., Dumbleton J., Agarwal P., Zhang W., Zhao G., Yu J., Zynger D., Lu X., He X. Chitosan-Decorated Doxorubicin-Encapsulated Nanoparticle Targets and Eliminates Tumor Reinitiating Cancer Stem-like Cells. *ACS Nano*. 2015 Jun 23; 9 (6): 5725–40. doi: 10.1021/nn506928p.
- Min Y., Caster J.M., Eblan M.J., Wang A.Z. Clinical Translation of Nanomedicine. *Chemical Review*. 2015; 115: 11147–11190. doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00116.
- Gowda R., Jones N.R., Banerjee S., Robertson G.P. Use of Nanotechnology to Develop Multi-Drug Inhibitors For Cancer Therapy. *J Nanomedicine & Nanotechnology*. 2013; 184–189. doi: 10.4172/2157-7439.1000184.
- Mikhaylov G., Mikac U., Magaeva A.A., Itin V.I., Naiden E.P., Psakhie I., Bogyo M. Ferri-liposomes as an MRI-visible drug-delivery system for targeting tumours and their microenvironment. *Nat Nanotechnol*. 2011 Aug 7; 6 (9): 594–602. doi: 10.1038/nnano.2011.112.
- Xifré Pérez E., Guaita-Esteruelas S., Baranowska M., Marsal L.F. In Vitro Biocompatibility of Surface-Modified Porous Alumina Particles for HepG2 Tumor Cells: Toward Early Diagnosis and Targeted Treatment. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015 Aug 26; 7 (33): 18600–8. doi: 10.1021/acsami.5b05016.
- Shahabadi N., Falsafi M., Mansouri K. Improving antiproliferative effect of the anticancer drug cytarabine on human promyelocytic leukemia cells by coating on Fe₃O₄@SiO₂ nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2016 May 1; 141: 213–22. doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.01.054.
- Cheng Y.J., Luo G.F., Zhu J.Y., Xu X.D., Zeng X., Cheng D.B., Li Y.M., Wu Y., Zhang X.Z., Zhuo R.X., He F. Enzyme-Induced and Tumor-Targeted Drug Delivery System Based on Multifunctional Mesoporous Silica Nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015 May 6; 7 (17): 9078–87. doi: 10.1021/acsami.5b00752.
- Singh S., Shi T., Duffin R., Albrecht C., van Berlo D., Hohn D., Fubini B., Martra G., Fenoglio I., Borm P.J., Schins R.P. Endocytosis, oxidative stress and IL-8 expression in human lung epithelial cells upon treatment with fine and ultrafine TiO₂: role of the specific surface area and of surface methylation of the particles. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Jul 15; 222 (2): 141–51.
- Xuebin K., Yiming H., Dargaville T.R., Yiqun F., Zhanfeng C., Huaiyong Z. Modified alumina nanofiber membranes for protein separation. *Separation and Purification Technology*. 2013; 120: 239–244.
- Paillex M., Boudard D., Pourchez J., Forest V., Grosseau P., Cottier M. New insight into artifactual phenomena during in vitro toxicity assessment of engineered nanoparticles: study of TNF- α adsorption on alumina oxide nanoparticle. *Toxicol In Vitro*. 2013 Apr; 27 (3): 1049–56. doi: 10.1016/j.tiv.2013.01.022.
- Radziun E., Dudkiewicz W.J., Książek I., Nowak K., Anuszevska E.L., Kunicki A., Olszyna A., Ząbkowski T. Assessment of the cytotoxicity of aluminium oxide nanoparticles on selected mammalian cells. *Toxicol In Vitro*. 2011 Dec; 25 (8): 1694–700. doi: 10.1016/j.tiv.2011.07.010.
- Arul Prakash F., Dushendra Babu G.J., Lavanya M., Vidhya K.S., Devasena T. Toxicity Studies of Aluminium Oxide Nanoparticles in Cell Lines. *Int J Nanotechnol Applications*. 2011; 5: 99–107.
- Zhang Q.L., Li M.Q., Ji J.W., Gao F.P., Bai R., Chen C.Y., Wang Z.W., Zhang C., Niu Q. In vivo toxicity of nano-alumina on mice neurobehavioral profiles and the potential mechanisms. *Int J Immunopharmacol Pharmacol*. 2011 Jan-Mar; 24 (1 Suppl): 23S–29S.
- Wang J., Zhou G., Chen C., Yu H., Wang T., Ma Y., Jia G., Gao Y., Li B., Sun J., Li Y., Jiao F., Zhao Y., Chai Z. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicol Lett*. 2007 Jan 30; 168 (2): 176–85.
- Ramani M., Ponnusamy S., Muthamizhchelvan C., Marsili E. Amino acid-mediated synthesis of zinc oxide nanostructures and evaluation of their facet-dependent antimicrobial activity. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014 May 1; 117: 233–9. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.02.017.
- Padmavathy N., Vijayaraghavan R. Enhanced bioactivity of ZnO nanoparticles – an antimicrobial study. *Science and Technology of Advanced Materials*. 2008; 9 (3): 035004–035010.
- Tsukanov A.A., Psakhie S.G. Energy and structure of bonds in the interaction of organic anions with layered double hydroxide nanosheets: A molecular dynamics study. *Sci Rep*. 2016 Jan 28; 6: 19986. doi: 10.1038/srep19986.
- Lerner M.I., Glazkova E.A., Lozhkomoiev A.S., Svarovskaya N.V., Bakina O.V., Pervikov A.V., Psakhie S.G. Synthesis of Al nanoparticles and Al/AlN composite nanoparticles by electrical explosion of aluminum wires in argon and nitrogen. *Powder Technology*. 2016; 295: 307–314.
- Lozhkomoiev A.S., Glazkova E.A., Bakina O.V., Lerner M.I., Gotman I., Gutmanas E.Y., Kazantsev S.O., Psakhie S.G. Synthesis of core-shell AlOOH hollow nanospheres by reacting Al nanoparticles with water. *Nanotechnology*. 2016 May 20; 27 (20): 205603. doi: 10.1088/0957-4484/27/20/205603.
- Lozhkomoiev A.S., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Bakina O.V., Kazantsev S.O., Lerner M.I. Specific features of aluminum nanoparticle water and wet air oxidation. *AIP Conference Proceedings*. 2015; 1683: 020128.
- Шуммель Г. Методика электронной микроскопии. М.: Мир. 1972; 300.
- Хохлов А.Ф., Понов П.В. Физика твердого тела. М.: Высшая школа. 2001; 484.
- ГОСТ 23401-90. Порошки металлические. Катализаторы и носители. Определение удельной поверхности. М.: Изд-во стандартов; 12.
- Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*. 1983 Dec 16; 65 (1–2): 55–63.
- Zhang S., Li J., Lykotraftis G., Bao G., Suresh S. Size-Dependent Endocytosis of Nanoparticles. *Adv Mater*. 2009; 21: 419–424.
- Alarifi S., Ali D., Alkahtani S. Nanoalumina induces apoptosis by impairing antioxidant enzyme systems in human hepatocarcinoma cells. *Int J Nanomedicine*. 2015 May 25; 10: 3751–60. doi: 10.2147/IJN.S82050.
- Pani G., Galeotti T., Chiarugi P. Metastasis: cancer cell's escape from oxidative stress. *Cancer Metastasis Rev*. 2010 Jun; 29 (2): 351–78. doi: 10.1007/s10555-010-9225-4.

Поступила 14.08.16

Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коровин Матвей Сергеевич, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (ИФПМ СО РАН), Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: msk@ispms.tsc.ru.

Фоменко Алла Николаевна, инженер, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (ИФПМ СО РАН), Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: alserova@ispms.tsc.ru. SPIN-код: 4435-8053.

Бакина Ольга Владимировна, кандидат химических наук, научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (ИФПМ СО РАН), Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru. SPIN-код: 9002-1344.

Лернер Марат Израильевич, доктор технических наук, профессор, заведующий лабораторией, Институт физики прочности и материаловедения, Сибирского отделения Российской академии наук (ИФПМ СО РАН), Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: lerner@ispms.tsc.ru. SPIN-код: 3247-9864.

ASSESSMENT OF CYTOTOXIC EFFECT OF LOW-DIMENSIONAL ALUMINUM OXIDE STRUCTURES ON TUMOR CELLS

M.S. Korovin^{1,2}, O.V. Bakina^{1,2}, A.N. Fomenko^{1,2}, M.I. Lerner^{1,2}

Institute of Strength Physics and Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia²

2/4, pr. Akademicheskii, 634021-Tomsk, Russia. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru

Abstract

Nano-dimensional materials have recently attracted much attention of researchers with respect of their potential role in medicine. Physical mechanisms of interaction of nanostructures with tumor cells will help to develop new approaches to treatment of cancer. Recent studies have shown that the physicochemical properties of nanostructures, such as shape and size, are the important factors of their biological activity and toxicity. **The purpose of the study** was to determine the role of the shape of aluminum oxide nanostructures in their toxic effects on tumor cells. **Material and methods.** Based on aluminum oxide phases, positively charged low-dimensional structures having different shapes (agglomerates of nanosheets, nanoplates, and cone-shaped nanoaggregates) were synthesized with the help of aluminum nanoparticles. The resulting particles were characterized by transmission electron microscopy and X-ray diffraction. The toxicity effect of low-dimensional aluminum oxide structures was assessed by MTT assay using A549, HeLa, MDA and PyMT cell lines. **Results.** Agglomerates of nanosheets were shown to have the most pronounced toxic effect on the examined cell lines, while nanoplates and cone-shaped nanoaggregates were non-toxic. **Conclusion.** The toxic effect of agglomerates of nanosheets is correlated with their shape, mainly the presence of multiple edges.

Key words: aluminum oxide, nanostructures, agglomerates of nanosheets, nanoplates, cone-shaped nanoaggregates, MTT assay, tumor cells, toxicity.

REFERENCES

- Rao W., Wang H., Han J., Zhao S., Dumbleton J., Agarwal P., Zhang W., Zhao G., Yu J., Zynger D., Lu X., He X. Chitosan-Decorated Doxorubicin-Encapsulated Nanoparticle Targets and Eliminates Tumor Reinitiating Cancer Stem-like Cells. *ACS Nano*. 2015 Jun 23; 9 (6): 5725–40. doi: 10.1021/nn506928p.
- Min Y., Caster J.M., Eblan M.J., Wang A.Z. Clinical Translation of Nanomedicine. *Chemical Review*. 2015; 115: 11147–11190.
- Gowda R., Jones N.R., Banerjee S., Robertson G.P. Use of Nanotechnology to Develop Multi-Drug Inhibitors For Cancer Therapy. *J Nanomedicine & Nanotechnology*. 2013; 184–189. doi: 10.4172/2157-7439.1000184.
- Mikhaylov G., Mikac U., Magaeva A. A., Itin V.I., Naiden E.P., Psakhye I., Bogoy M. Ferri-liposomes as an MRI-visible drug-delivery system for targeting tumours and their microenvironment. *Nat Nanotechnol*. 2011 Aug 7; 6 (9): 594–602. doi: 10.1038/nnano.2011.112.
- Xifré Pérez E., Guaita-Esteruelas S., Baranowska M., Marsal L.F. In Vitro Biocompatibility of Surface-Modified Porous Alumina Particles for HepG2 Tumor Cells: Toward Early Diagnosis and Targeted Treatment. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015 Aug 26; 7 (33): 18600–8. doi: 10.1021/acsami.5b05016.
- Shahabadi N., Falsafi M., Mansouri K. Improving antiproliferative effect of the anticancer drug cytarabine on human promyelocytic leukemia cells by coating on Fe₃O₄@SiO₂ nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2016 May 1; 141: 213–22. doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.01.054.
- Cheng Y.J., Luo G.F., Zhu J.Y., Xu X.D., Zeng X., Cheng D.B., Li Y.M., Wu Y., Zhang X.Z., Zhuo R.X., He F. Enzyme-Induced and Tumor-Targeted Drug Delivery System Based on Multifunctional Mesoporous Silica Nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015 May 6; 7 (17): 9078–87. doi: 10.1021/acsami.5b00752.
- Singh S., Shi T., Duffin R., Albrecht C., van Berlo D., Hohn D., Fubini B., Martra G., Fenoglio I., Borm P.J., Schins R.P. Endocytosis, oxidative stress and IL-8 expression in human lung epithelial cells upon treatment with fine and ultrafine TiO₂: role of the specific surface area and of surface methylation of the particles. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Jul 15; 222 (2): 141–51.
- Xuebin K., Yiming H., Dargaville T. R., Yiqun F., Zhanfeng C., Huaiyong Z. Modified alumina nanofiber membranes for protein separation. *Separation and Purification Technology*. 2013; 120: 239–244.
- Pailleux M., Boudard D., Pourchez J., Forest V., Grosseau P., Cottier M. New insight into artifactual phenomena during in vitro toxicity assessment of engineered nanoparticles: study of TNF- α adsorption on alumina oxide nanoparticle. *Toxicol In Vitro*. 2013 Apr; 27 (3): 1049–56. doi: 10.1016/j.tiv.2013.01.022.
- Radziun E., Dudkiewicz W.J., Książek I., Nowak K., Amuszewska E. L., Kunicki A., Olszyna A., Ząbkowski T. Assessment of the cytotoxicity of aluminum oxide nanoparticles on selected mammalian cells. *Toxicol In Vitro*. 2011 Dec; 25(8): 1694–700. doi: 10.1016/j.tiv.2011.07.010.
- Arul Prakash F., Dushendra Babu G.J., Lavanya M., Vidhya K.S., Devasena T. Toxicity Studies of Aluminium Oxide Nanoparticles in Cell Lines. *International J Nanotechnology and Applications*. 2011; 5: 99–107.
- Zhang Q.L., Li M.Q., Ji J.W., Gao F.P., Bai R., Chen C.Y., Wang Z.W., Zhang C., Niu Q. In vivo toxicity of nano-alumina on mice neurobehavioral profiles and the potential mechanisms. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Jan-Mar; 24 (1 Suppl): 23S-29S.
- Wang J., Zhou G., Chen C., Yu H., Wang T., Ma Y., Jia G., Gao Y., Li B., Sun J., Li Y., Jiao F., Zhao Y., Chai Z. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicol Lett*. 2007 Jan 30; 168 (2): 176–85.
- Ramani M., Ponnusamy S., Muthamizhchelvan C., Marsili E. Amino acid-mediated synthesis of zinc oxide nanostructures and evaluation of their facet-dependent antimicrobial activity. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014 May 1; 117: 233–9. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.02.017.
- Padmavathy N., Vijayaraghavan R. Enhanced bioactivity of ZnO nanoparticles – an antimicrobial study. *Science and Technology of Advanced Materials*. 2008; 9 (3): 035004–035010.
- Tsukanov A.A., Psakhie S.G. Energy and structure of bonds in the interaction of organic anions with layered double hydroxide nanosheets: A molecular dynamics study. *Sci Rep*. 2016 Jan 28; 6: 19986. doi: 10.1038/srep19986.
- Lerner M.I., Glazkova E.A., Lozhkomoiev A.S., Svarovskaya N.V., Bakina O.V., Pervikov A.V., Psakhie S.G. Synthesis of Al nanoparticles and Al/AlN composite nanoparticles by electrical explosion of aluminum wires in argon and nitrogen. *Powder Technology*. 2016; 295: 307–314.
- Lozhkomoiev A.S., Glazkova E.A., Bakina O.V., Lerner M.I., Gotman I., Gutmanas E.Y., Kazantsev S.O., Psakhie S.G. Synthesis of core-shell AlOOH hollow nanospheres by reacting Al nanoparticles with water. *Nanotechnology*. 2016 May 20; 27 (20): 205603. doi: 10.1088/0957-4484/27/20/205603.
- Lozhkomoiev A.S., Glazkova E.A., Svarovskaya N.V., Bakina O.V., Kazantsev S.O., Lerner M.I. Specific features of aluminum nanoparticle water and wet air oxidation. *AIP Conference Proceedings*. 2015; 1683: 020128.

21. *Shimmel G.* Methods of Electron Microscopy. M., 1972; 300. [in Russian]
22. *Khokhlov A.F., Popov P.V.* Solid state physics. M., 2001; 484. [in Russian]
23. State Standard 23401-90. Metallic powders. Catalysts and carriers. Determination of the specific surface. 12. [in Russian]
24. *Mosmann T.* Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods.* 1983 Dec 16; 65(1–2): 55–63.
25. *Zhang S., Li J., Lykotraftis G., Bao G., Suresh S.* Size-Dependent Endocytosis of Nanoparticles. *Adv Mater.* 2009; 21: 419–424.
26. *Alarifi S., Ali D., Alkahtani S.* Nanoalumina induces apoptosis by impairing antioxidant enzyme systems in human hepatocarcinoma cells. *Int J Nanomedicine.* 2015 May 25; 10: 3751–60. doi: 10.2147/IJN.S82050.
27. *Pani G., Galeotti T., Chiarugi P.* Metastasis: cancer cell's escape from oxidative stress. *Cancer Metastasis Rev.* 2010 Jun; 29 (2): 351–78. doi: 10.1007/s10555-010-9225-4.

Received 14.08.16
Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Korovin Matvei S., PhD, Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: msk@ispms.tsc.ru.

Fomenko Alla N., engineer, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: alserova@ispms.tsc.ru. SPIN-code: 4435-8053.

Bakina Olga V., PhD, Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru. SPIN-code: 9002-1344.

Lerner Marat I., Professor, Head of Laboratory, Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: lerner@ispms.tsc.ru. SPIN-code: 3247-9864.

МЕХАНИЗМЫ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЛИНИИ P19 В УСЛОВИЯХ МОДУЛЯЦИИ РЕДОКС-СТАТУСА

Д.С. Орлов¹, Н.В. Рязанцева^{2,3}, Е.А. Степовая¹, О.Л. Носарева¹,
Е.В. Шахристова¹, В.В. Иванов¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск¹
ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск²
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск³
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: DOC_esperanzo@mail.ru¹

Аннотация

Введение. Изменение редокс-статуса опухолевых клеток может использоваться как один из молекулярных механизмов регуляции апоптоза, нацеленный на повышение восприимчивости опухолевых клеток к действию химиотерапевтических агентов. **Цель исследования** – изучение механизмов дизрегуляции апоптоза опухолевых клеток линии P19 в условиях модуляции редокс-статуса. **Материал и методы.** В ходе проведенного исследования комплексную оценку апоптоза в клетках опухолевой линии P19 осуществляли методом проточной цитофлуориметрии. Определяли количество аннексин-положительных клеток, экспрессию CD95 и CD120, а также процент клеток со сниженным трансмембранным потенциалом и внутриклеточную концентрацию ионов кальция. Содержание белковосвязанного глутатиона и величину соотношения восстановленной формы трипептида к окисленной определяли спектрофотометрическим методом. Для модуляции редокс-статуса использовали блокатор или протектор SH-групп, либо N-ацетилцистеин. **Результаты.** Инкубация культуры в присутствии блокатора SH-групп приводила к дисбалансу системы глутатиона на фоне увеличения содержания его фракции, связанной с белками. Снижение редокс-статуса приводило к увеличению экспрессии CD95 и CD120 на мембране опухолевых клеток линии P19, а также к снижению митохондриального потенциала и повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция, что способствовало запуску апоптоза. Количество аннексин-положительных клеток увеличивалось при действии блокатора SH-групп и в присутствии N-ацетилцистеина. **Заключение.** В опухолевых клетках линии P19 на фоне развития окислительного стресса выявлены молекулярные редокс-зависимые механизмы дизрегуляции апоптоза по митохондриальному и рецепторопосредованному пути.

Ключевые слова: апоптоз, белковосвязанный глутатион, окислительный стресс, опухолевый рост.

Актуальным направлением в изучении патогенеза опухолевого роста является анализ молекулярных механизмов дизрегуляции апоптоза. Формирование окислительного стресса при опухолевом прогрессировании вносит значительный вклад в определение судьбы клетки за счет вызванной посттрансляционной модификации белков. Оценка возможностей изменения редокс-статуса клетки и вклада процесса глутатионилирования белков в регуляторную активность ион-транспортирующих систем позволит вскрыть молекулярные механизмы модификации белковых молекул клетки и дизрегуляции апоптоза [1].

Роль изменений редокс-статуса в реализации запрограммированной гибели клеток неоднозначна и во многом зависит от конкретных условий микроокружения клетки и типа клеточной линии [2]. Особый интерес для экспериментальной онкологии представляют исследования, направленные на изучение общих и частных редокс-механизмов

дизрегуляции апоптоза опухолевых клеток. Согласно современным представлениям, модуляция редокс-статуса приводит к перестройке внутриклеточных сигнальных систем, в том числе за счет глутатионилирования белков.

Целью работы явилась оценка роли глутатионилирования белков и изменения внутриклеточного редокс-статуса в дизрегуляции апоптоза опухолевых клеток линии P19.

Материал и методы

Материалом для исследования служили опухолевые клетки линии P19 (тератокарцинома мыши), полученные из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург). Культивирование опухолевых клеток проводили адгезионным методом в полной питательной среде α -MEM («БиолоТ», Россия), содержащей 10 % инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки («БиолоТ»,

Россия), L-глутамин (0,3 мг/мл) («БиолоТ», Россия) и гентамицин (100 мкг/мл) («Микроген», Россия) в CO₂-инкубаторе («Sanyo», Япония) при 37°C в атмосфере 5 % CO₂. Культуру поддерживали в логарифмической фазе роста и пересаживали каждые 2 дня. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью 0,5 % раствора трипанового синего («Serva», США). Для постановки эксперимента использовались культуры, содержащие не более 5 % погибших клеток.

Модуляцию редокс-статуса клеток осуществляли с помощью добавления в культуральную среду блокатора SH-групп белков и пептидов N-этилмалеимида (NEM), предшественника синтеза глутатиона N-ацетилцистеина (NAC) и протектора тиоловых групп белков и пептидов 1,4-дитиоэритритола (DTE) («Sigma-Aldrich», США) в концентрации 5 мМ. Попадая в клетку, NEM необратимо взаимодействует со свободными SH-группами пептидов и белков, NAC принимает участие в синтезе глутатиона (основного низкомолекулярного антиоксиданта), а DTE обладает способностью восстанавливать дисульфидные связи.

Величину отношения восстановленной формы глутатиона (GSH) к окисленной (GSSG) определяли методом, предложенным М.Е. Anderson (1985) в модификации I. Rahman et al. (2006) [3]. Определяли содержание белково-связанного глутатиона методом [4], основанным на способности 1 % боргидрида натрия высвобождать GSH из связи с белками. Результаты представляли в нмоль/мг белка. Содержание белка в клетках определяли по взаимодействию красителя Кумасси голубого G-250 с остатками аминокислот лизина и аргинина белковых молекул [5].

Оценку количества клеток линии P19 в состоянии апоптоза проводили методом проточной цитофлуориметрии с помощью аннексина-V, меченного FITC, и витального красителя пропидия йодида (PI) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя (eBioscience, США). Анализ проводили на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (BD, США) с использованием программного обеспечения FACSDiva Version 6.1.3. Количество клеток, презентующих на своей поверхности CD95 и CD120, определяли методом проточной цитофлуориметрии с помощью набора моноклональных антител к соответствующим антигенам (R&D Systems, США) согласно протоколу производителя. Интенсивность флуоресценции выражали в условных единицах (у.е.). Оценку концентрации ионов кальция в цитоплазме опухолевых клеток линии P19 проводили методом, основанным на определении интенсивности флуоресценции липофильного зонда Fluo 3 AM (Sigma-Aldrich, США), проникающего в клетку и связывающего Ca²⁺ [6]. Параметры флуоресценции зонда оценивали на проточном цитофлуориметре FACSCanto™ II, результаты выражали в условных единицах. Для

анализа митохондриального мембранного потенциала использовался набор Flow Cytometry Mitochondrial Membrane Potential Detection Kit (BD, США). Распределение клеток по каналам флуоресценции (FL-1 и FL-2) анализировали на проточном цитофлуориметре FACSCanto II.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием программы SPSS 17.0. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. Данные представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q₁–Q₃). Статистически значимыми считались различия при p<0,05 [7].

Результаты и обсуждение

Восприимчивость различных типов опухолевых клеток к выраженному окислительному стрессу делает его хорошей потенциальной терапевтической мишенью для разработки новых противоопухолевых агентов. При этом возрастает количество обнаруживаемых молекулярных механизмов, вносящих вклад в формирование состояния окислительного стресса в клетке. К упомянутым механизмам в первую очередь относятся повышение продукции активных форм кислорода, а также истощение системы антиоксидантной защиты в клетке. По современным представлениям, нарушение работы системы антиоксидантной защиты может приводить к формированию состояния окислительного стресса и запуску запрограммированной гибели опухолевых клеток [7]. В результате нашего исследования было установлено, что под воздействием блокатора SH-групп белков и пептидов N-этилмалеимида в клетках опухолевой линии P19 возникали признаки нарушения редокс-гомеостаза, такие как снижение величины отношения восстановленного глутатиона к окисленному и увеличение концентрации белковосвязанного глутатиона (табл. 1) и активации апоптоза (табл. 2).

Проведена оценка состояния редокс-статуса клеток на основании величины отношения концентраций восстановленной и окисленной форм глутатиона после инкубации опухолевой линии P19 с блокатором (NEM) или протектором (DTE) SH-групп, а также с предшественником синтеза глутатиона (NAC) в конечной концентрации 5 мМ. В результате установлено снижение в 9 раз величины отношения GSH/GSSG в клетках линии P19 в условиях воздействия NEM (p<0,05) по сравнению с интактной культурой. Выявленные изменения указывают на нарушение редокс-гомеостаза и формирование состояния окислительного стресса.

Снижение редокс-статуса тиолдисульфидной системы в результате воздействия блокатора SH-групп сопровождалось повышением концентрации

Таблица 1

Величина отношения восстановленного глутатиона к окисленному и содержание белковосвязанного глутатиона в опухолевых клетках линии P19 при культивировании в условиях модуляции редокс-статуса, Me (Q₁-Q₃)

Исследуемые показатели	Условия культивирования опухолевых клеток линии P19			
	P19	P19 + NEM	P19 + NAC	P19 + DTE
GSH/GSSG	18,44 (13,15–20,29)	2,04 (1,69–5,36)*	14,49 (9,68–17,29)	23,71 (12,91–24,68)
Белковосвязанный глутатион, нмоль/мг белка	0,60 (0,58 – 0,74)	2,45 (2,36–2,87)*	0,76 (0,72–0,78)	0,78 (0,67–0,83)

Примечание: * – различия между группами P19 и P19+N-этилмалеимид(NEM) статистически значимы (p<0,05).

Таблица 2

Количество клеток со сниженным митохондриальным потенциалом, аннексин-положительных клеток, уровень экспрессии CD95 и CD120, внутриклеточная концентрация ионов кальция в опухолевых клетках линии P19 при культивировании в условиях модуляции редокс-статуса, Me (Q₁-Q₃)

Исследуемые показатели	Условия культивирования опухолевых клеток линии P19			
	P19	P19 + NEM	P19 + NAC	P19 + DTE
Annexin V-FITC+, %	2,65 (2,20–3,40)	95,35 (92,70–95,60)*	4,50 (3,70–5,20)**	3,20 (3,20–4,30)
CD120, у.е.	0,8 (0,7–0,9)	6,0 (5,6–7,4)*	1,0 (0,9–1,0)	2,0 (1,7–2,2)***#
CD95, у.е.	0,9 (0,7–0,9)	21,9 (21,4–23,5)*	1,3 (1,2–1,3)**	1,4 (1,2–1,5)***
Клетки со сниженным митохондриальным потенциалом, %	3,4 (3,2–3,5)	93,1 (92,5–96,2)*	5,8 (5,7–5,9)**	4,0 (3,9–4,1)***#
Внутриклеточная концентрация Ca ²⁺ , у.е.	7,84 (7,78–7,88)	29,04 (28,91–29,10)*	8,03 (7,96–8,04)**	9,82 (9,63–9,88)***#

Примечание: * – различия между группами P19 и P19+N-этилмалеимид(NEM); ** – различия между группами P19 и P19 + N-ацетилцистеин(NAC); *** – различия между группами P19 и P19 + 1,4-дифенилэритритол(DTE); # – различия между группами P19 + NAC и P19 + DTE – статистически значимы (p<0,05).

белковосвязанного глутатиона в 4 раза (p<0,05) по сравнению с интактной культурой. Таким образом, достигается защита функциональных тиоловых групп внутриклеточных белков от необратимого повреждения прооксидантами. Более того, глутатионирование белков, как один из механизмов обратной окислительной модификации, играет важную роль в модуляции их активности, что приводит к изменению функциональных свойств опухолевых клеток [1].

Экспрессия молекул, участвующих в реализации рецепторного пути апоптоза (CD95 и CD120) в различных типах клеток, подвержена строгому контролю, поскольку её повышение делает клетки высокочувствительными к запуску апоптоза соответствующими лигандами. Однако механизмы такого контроля по-прежнему остаются изученными не полностью, в том числе и в опухолевых клетках. Вероятнее всего, значительное повышение презентации рецепторов смерти клетками тератокарциномы при воздействии блокатора SH-групп указывает на важную роль изменений

редокс-гомеостаза в реализации запрограммированной гибели клеток по рецепторному пути. Сопоставляя собственные данные с данными других авторов, можно заключить, что снижение редокс-статуса клеток способствует запуску рецепторного пути активации апоптоза [8]. Ранним маркером активации апоптоза по митохондриальному пути является снижение трансмембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$), приводящее в дальнейшем к выходу цитохрома в цитоплазму и формированию апоптосомы. Увеличение количества опухолевых клеток со сниженным значением $\Delta\Psi_m$ под действием блокатора SH-групп указывает на важную роль редокс-зависимых механизмов в регуляции митохондриального пути апоптоза в клетках линии P19.

Система глутатиона может участвовать в регуляции внутриклеточной сигнализации также посредством глутатионирования и сопутствующего изменения активности ион-транспортирующих систем. Показанное увеличение концентрации ионов кальция в цитоплазме опухолевых клеток

линии P19 в 3,7 раза относительно контроля ($p < 0,05$) в условиях нарушения редокс-гомеостаза (при добавлении NEM в культуральную среду) приводило к запуску апоптоза в 95 % клеток в культуре. Как основные участники апоптоза белки семейства Bcl-2 модулируют внутриклеточные сигналы, многие белки данного семейства меняют свою активность при изменении внутриклеточного редокс-статуса. Например, проапоптотический белок Вах, требующий гомодимеризации для превращения в активную форму, активируется за счет формирования дисульфидных связей [9]. В связи с этим можно обсуждать роль редокс-статуса в молекулярных механизмах дизрегуляции апоптоза опухолевых клеток.

Однако воздействие DTE и NAC не приводило к значимому изменению величины отношения GSH/GSSG и концентрации белковосвязанного глутатиона, но вызывало достоверные изменения маркеров активации митохондриального и рецепторопосредованного путей запуска апоптоза. Нами выявлены изменения экспрессии CD95 и CD120, внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и митохондриального трансмембранного потенциала. Тем

не менее это не означает, что редокс-зависимые механизмы в данных условиях не вовлечены в регуляцию запрограммированной гибели клеток. Так, известно, что NAC и DTE могут влиять на состояние редокс-чувствительных центров внутриклеточных белков, например факторов транскрипции (NF- κ B, AP-1, p53) [10].

Заключение

Снижение редокс-статуса клетки вносит существенный вклад в запуск апоптоза по митохондриальному и рецепторопосредованному пути в опухолевых клетках линии P19. В проведенном исследовании установлено, что формирование выраженного окислительного стресса при действии блокатора тиоловых групп белков и пептидов в клетке вызывает повышение глутатионирования белков, играющее важную роль в молекулярных механизмах дизрегуляции апоптоза опухолевых клеток. Поскольку опухолевые клетки существуют в условиях окислительного стресса, редокс-регуляция функций внутриклеточных белков может быть перспективным направлением в таргетной терапии злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. Редокс-регуляция клеточных функций. Биохимия. 2007; 72 (2): 158–175.
2. Степовая Е.А., Рязанцева Н.В., Носарева О.Л., Закирова Е.В., Наумова А.И., Веснина О.Н., Орлов Д.С., Шахристова Е.В., Иванов В.В., Новицкий В.В. Роль окислительной модификации белков в редокс-зависимой регуляции апоптоза опухолевых клеток. Молекулярная медицина. 2015; 4: 60–64.
3. Kojima S., Nakayama K., Ishida H. Low dose gamma-rays activate immune functions via induction of glutathione and delay tumor growth. J Radiat Res. 2004 Mar; 45 (1): 33–9.
4. Burchill B.R., Oliver J.M., Pearson C.B., Leinbach E.D., Berlin R.D. Microtubule dynamics and glutathione metabolism in phagocytizing human polymorphonuclear leukocytes. J Cell Biol. 1978; 76 (2): 439–447.
5. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976 May 7; 72: 248–54.
6. Merritt J.E., Carthy Mc S.A., Davies M.P., Moores K.E. Use of fluo-3 to measure cytosolic Ca^{2+} in platelets and neutrophils. Loading cells with the dye, calibration of traces, measurements in the presence of plasma, and buffering of cytosolic Ca^{2+} . Biochem J. 1990 Jul 15; 269 (2): 513–9.
7. Глазу С. Медико-биологическая статистика. М., 1998. 459 с.
8. Trachootham D., Lu W., Ogasawara M.A., Nilsa R.D., Huang P. Redox regulation of cell survival. Antioxid Redox Signal. 2008 Aug; 10 (8): 1343–74. doi: 10.1089/ars.2007.1957.
9. D'Alessio M., Nicola M. De, Coppola S., Gualandi G., Pugliese L., Cerella C., Cristofanon S., Civitareale P., Ciriolo M.R., Bergamaschi A., Magrini A., Ghibelli L. Oxidative Bax dimerization promotes its translocation to mitochondria independently of apoptosis. FASEB J. 2005 Sep; 19 (11): 1504–6.
10. Buzek J., Latonen L., Kurki S., Peltonen K., Laiho M. Redox state of tumor suppressor p53 regulates its sequence-specific DNA binding in DNA-damaged cells by cysteine 277. Nucleic Acids Res. 2002 Jun 1; 30 (11): 2340–8.

Поступила 13.09.16

Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Орлов Дмитрий Сергеевич, интерн кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: DOC_esperanzo@mail.ru. SPIN-код: 3625-3717.

Рязанцева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биолюминесцентных биотехнологий, институт фундаментальной биологии и биотехнологии, Сибирский федеральный университет; профессор кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Российская Федерация). E-mail: nv_gyazan@mail.ru. SPIN-код: 9162-0832.

Степовая Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: muiir@mail.ru. SPIN-код: 5562.

Носарева Ольга Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом КЛД, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: olnosareva@yandex.ru. SPIN-код: 5688-7566.

Шахристова Евгения Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, руководитель НОЦ молекулярной медицины, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: shaxristova@yandex.ru. SPIN-код: 8125-6414.

Иванов Владимир Владимирович, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом КЛД, заведующий лабораторией биологических моделей, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: ivanovvv1953@gmail.com. SPIN-код: 4961-9959.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

MECHANISMS OF APOPTOSIS DYSREGULATION IN CANCER CELLS UNDER THE CONDITIONS OF REDOX STATUS MODULATION

D.S. Orlov¹, N.V. Ryazantseva^{2,3}, E.A. Stepovaya¹, O.L. Nosareva¹, E.V. Shakhristova¹, V.V. Ivanov¹

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk¹

Siberian Federal University, Russia, Krasnoyarsk²

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Russia, Krasnoyarsk³
2, Moskovsky Tract, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: DOC_esperanzo@mail.ru¹

Abstract

Introduction. Changes in the redox status of tumor cells can be used as one of the molecular mechanisms of apoptosis aimed at increasing the susceptibility of tumor cells to chemotherapeutic agents. **Purpose:** to study the mechanisms of dysregulation of apoptosis in P19 tumor cells under the conditions of redox status modulation. **Material and methods.** Apoptosis in P19 tumor cells was assessed by flow cytometry analysis. The number of annexin-positive cells, the expression of CD95 and CD120, as well as the intracellular calcium ion concentration and the percentage of cells with reduced mitochondrial transmembrane potential were measured. The protein-glutathione mixed-disulfide level and the GSH/GSSG ratio were determined by spectrophotometry. To modulate redox status of cells, the protector and blocker of SH-groups, or N-acetylcysteine were used. **Results.** Incubation of cultures in the presence of SH-group blocker resulted in the imbalance in the glutathione system with increased concentration of glutathionylated proteins. A decreased redox status led to an increased CD95 and CD120 expression levels on the membrane of P19 tumor cells, as well as to decreased mitochondrial potential and increased intracellular calcium ion concentration, thus contributing to the launch of a P19 tumor cells. The presence of SH-group blocker and N-acetylcysteine resulted in an increased number of annexin-positive cells. **Conclusion.** Along with the development of oxidative stress, the molecular redox-dependent mechanisms of apoptosis dysregulation through the mitochondrial and receptor-mediated pathways were identified in the P19 tumor cells.

Key words: apoptosis, glutathionylated protein, oxidative stress, tumor growth.

REFERENCES

1. *Oktyabr'skiy O.N., Smirnova G.V.* Redox regulation of cellular functions. *Biokhimiya*; 72 (2): 158–174. [in Russian]
2. *Stepovaya E.A., Ryazantseva N.V., Nosareva O.L., Zakirova E.V., Naumova A.I., Vesnina O.N., Orlov D.S., Shakhristova E.V., Ivanov V.V., Novitskiy V.V.* The role of oxidative protein modification in redox-dependent regulation of tumor cell apoptosis. *Molekulyarnaya meditsina*. 2015; 4: 60–64. [in Russian]
3. *Kojima S., Nakayama K., Ishida H.* Low dose gamma-rays activate immune functions via induction of glutathione and delay tumor growth. *J Radiat Res*. 2004 Mar; 45 (1): 33–9.
4. *Burchill B.R., Oliver J.M., Pearson C.B., Leinbach E.D., Berlin R.D.* Microtubule dynamics and glutathione metabolism in phagocytizing human polymorphonuclear leukocytes. *J Cell Biol*. 1978; 76 (2): 439–447.
5. *Bradford M.M.* A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976 May 7; 72: 248–54.
6. *Merritt J.E., Carthy Mc S.A., Davies M.P., Moores K.E.* Use of fluo-3 to measure cytosolic Ca²⁺ in platelets and neutrophils. Loading cells with

the dye, calibration of traces, measurements in the presence of plasma, and buffering of cytosolic Ca²⁺. *Biochem J*. 1990 Jul 15; 269 (2): 513–9.

7. *Glantz S.* *Medicobiological statistics*. Moscow, 1998. 459 p. [in Russian]

8. *Trachootham D., Lu W., Ogasawara M.A., Nilisa R.D., Huang P.* Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal*. 2008 Aug; 10 (8): 1343–74. doi: 10.1089/ars.2007.1957.

9. *D'Alessio M., Nicola M. De, Coppola S., Gualandi G., Pugliese L., Cerella C., Cristofanon S., Civitareale P., Ciriolo M. R., Bergamaschi A., Magrini A., Ghibelli L.* Oxidative Bax dimerization promotes its translocation to mitochondria independently of apoptosis. *FASEB J*. 2005 Sep; 19 (11): 1504–6.

10. *Buzek J., Latonen L., Kurki S., Peltonen K., Laiho M.* Redox state of tumor suppressor p53 regulates its sequence-specific DNA binding in DNA-damaged cells by cysteine 277. *Nucleic Acids Res*. 2002 Jun 1; 30 (11): 2340–8.

Received 13.09.16

Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Orlov Dmitry S., MD, intern, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: DOC_esperanzo@mail.ru. SPIN-code: 3625-3717.

Ryazantseva Natalia V., MD, DSc, Professor, Principal Investigator, Laboratory of Bioluminescent Biotechnology, Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Siberian Federal University; Department of Biological Chemistry with Courses of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russian Federation). E-mail: nv_ryazan@mail.ru. SPIN-code: 9162-0832.

Stepovaya Elena A., MD, DSc, Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: muir@mail.ru. SPIN-code: 5562-4522.

Nosareva Olga L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: olnosareva@yandex.ru. SPIN-code: 5688-7566.

Shakhrystova Evgenia V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of Science and Education Center of Molecular Medicine, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: shaxristova@yandex.ru. SPIN-code: 8125-6414.

Ivanov Vladimir V., PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of Laboratory of Biological Models, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: ivanovvv1953@gmail.com. SPIN-code: 4961-9959.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ОПУХОЛЕВЫМИ И ПРЕМЕТАСТАТИЧЕСКИМИ НИШАМИ, В СТРОМЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.А. Таширева¹, Т.С. Геращенко¹, М.В. Завьялова^{1,2}, О.Е. Савельева¹,
Е.В. Кайгородова^{1,2}, Н.А. Тарабановская¹, Е.М. Слонимская^{1,2},
Е.В. Денисов^{2,3}, В.М. Перельмутер¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск²
Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск³
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: tashireva@oncology.tomsk.ru¹

Аннотация

Введение. Существует мнение, что опухолевая ниша в микроокружении первичной опухоли может являться отражением событий, происходящих в премеастатической нише. В нашем исследовании охарактеризован вклад генов цитокинов, связанных с развитием воспаления и формированием инвазивного и метастатического фенотипа опухолевых клеток, в создание благоприятных условий для развития опухоли и метастазов на основании оценки экспрессии генов цитокинов в микроокружении первичной опухоли. **Материал и методы.** Оценивались основные клинико-патологические параметры 12 пациентов с установленным диагнозом инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа (IC NST). С помощью технологии лазерной микродиссекции PALM и метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени была оценена экспрессия 13 генов, кодирующих ключевые цитокины и хемокины, в строме IC NST. **Результаты.** В проведенном исследовании была выявлена прямая корреляция между величиной опухолевого узла и уровнем экспрессии генов провоспалительных цитокинов *IL1b* и *CXCL8*. Кроме того, показано, что пролиферативная активность опухолевых элементов имела обратную корреляцию с экспрессией гена хемокина *CCL2*, привлекающего моноциты. Экспрессия *IL6* и *IL8* предполагает дифференцировку моноцитов в M2 макрофаги, одним из эффектов которых является стимуляция инвазивных свойств опухолевых клеток. Вместе с тем отсутствовала экспрессия клетками микроокружения генов *MST1*, *FGF7*, *EGF*, белковые продукты которых обеспечивают инвазивные и метастатические потенциалы опухолевых элементов. В проведенном исследовании не было обнаружено достоверных различий в частоте встречаемости и уровне экспрессии всех изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием лимфогенных метастазов. Тем не менее использование многофакторного метода обработки данных позволило выявить комплекс взаимоотношений между изучаемыми параметрами, который связан с высоким риском развития лимфогенных метастазов. **Заключение.** Определен цитокиновый спектр опухолевой ниши, имеющий отношение к развитию воспаления, рекрутированию моноцитов, а также секреции факторов, способствующих как росту опухоли, так и лимфогенному метастазированию. Аналогичные события в премеастатической нише могли бы способствовать развитию макрометастаза.

Ключевые слова: цитокины, опухолевая ниша, премеастатическая ниша, рак молочной железы.

Метастазирование опухоли остается одной из основных причин смертности от рака молочной железы. В настоящее время ведутся исследования, направленные на поиск механизмов, лежащих в основе этого процесса. Сформулировано несколько концепций метастазирования. Наиболее значимые из них: теория «механического ареста» [1], предложенная J. Ewing в начале XX века, и теория S. Paget – «семян и почвы» [2], выводящая на первый план роль микроокружения в образовании вторичной опухоли в органах-мишенях. В продолжение последней Д. Лайденом (2005) была

разработана концепция премеастатических ниш [3]. Показано, что в первичной опухоли параллельно с формированием премеастатической ниши происходит формирование ниши, называемой опухолевой. Биологическим смыслом ее создания является обеспечение оптимальных условий для роста первичной опухоли. Ключевым процессом образования как опухолевой, так и премеастатической ниши является рекрутирование из костного мозга клеток-предшественников, инфильтрация иммунными клетками, секретирующими цитокины [3]. Таким образом, опухолевая ниша может

являться отражением событий, происходящих в преметастатической нише. В нашем исследовании на основании оценки экспрессии генов, имеющих отношение к формированию опухолевых ниш клетками, составляющими микроокружение опухоли, мы попытались охарактеризовать вклад последних в создание благоприятных условий для преметастатических ниш.

Материал и методы

В исследование вошли 12 пациенток, проходивших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2012 по 2015 г., с верифицированным диагнозом инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа (IC NST). Всем больным было выполнено хирургическое вмешательство в объеме секторальной резекции или радикальной мастэктомии с аксиллярной лимфодиссекцией (табл. 1). Предоперационного лечения не проводилось.

В исследуемой группе оценивались основные клинико-патологические параметры: размер опухоли, принадлежность к определенному молекулярно-генетическому подтипу, выраженность воспалительной реакции в строме, выраженность фиброза и гиалиноза, вовлеченность лимфатических узлов и наличие гематогенных метастазов. Выраженность фиброза и гиалиноза оценивалась по 3-балльной шкале, где 1 балл – нет или слабо, 2 – умеренно, 3 – выражен. Исследование проводилось при информированном согласии всех включенных пациентов, разрешение

получено в локальном этическом комитете (№ 10 от 24.04.2015).

С помощью технологии лазерной микродиссекции PALM (Carl Zeiss, Германия) из образцов свежего нефиксированного материала опухоли было получено микроокружение, из которого в дальнейшем была выделена РНК согласно адаптированному протоколу RNeasy Plus Micro Kit (Qiagen, USA). Обратная транскрипция и полнотранскриптомная амплификация были проведены с использованием набора QuantiTect Whole Transcriptome Kit (Qiagen, USA). С помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan была оценена экспрессия генов CCL2 (MCP-1), CXCL12 (SDF-1), MSP, MIF, IL-1b, IL-6, IL-8, TNF α , FGF, EGF, VEGF, TGF β 1, IGF относительно гена рефери – ACTB. Последовательности специфических праймеров и проб представлены в табл. 2.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS 11.0 (SPSS, Chicago, USA). Для каждой выборки вычисляли средневыворочные характеристики. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Сравнение частот встречаемости проводили с помощью точного критерия Фишера. Для оценки достоверности различий независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни. Наличие корреляций определяли с помощью критерия Спирмана. Построение математической модели осуществляли с помощью логистической

Таблица 1

Характеристика больных инвазивной карциномой неспецифического типа молочной железы

Параметр	Значения параметров	Частота встречаемости
Возраст, лет		52,8 ± 9,5
Стадия	I	3 (25,0 %)
	II	7 (58,3 %)
	III	2 (16,7 %)
Размер опухоли	Менее 2 см	2 (16,7 %)
	2–5 см	10 (83,3 %)
Молекулярно-генетический тип	Люминальный А	2 (16,7 %)
	Люминальный В	8 (66,7 %)
	Трижды негативный	2 (16,7 %)
Рецепторы эстрогенов	Позитивно	10 (83,3 %)
	Негативно	2 (16,7 %)
Рецепторы прогестерона	Позитивно	10 (83,3 %)
	Негативно	2 (16,7 %)
HER2/neu	Позитивно	-
	Негативно	12 (100 %)
Ki67	Экспрессия <20 %	2 (16,7 %)
	Экспрессия >20 %	10 (83,3 %)
Лимфогенные метастазы	Есть	5 (41,7 %)
	Нет	7 (58,3 %)
Гематогенные метастазы	Есть	1 (8,3 %)
	Нет	11 (91,7 %)

Таблица 2

Последовательность специфических праймеров и проб

Гены	Полное название/синоним	Праймеры и проба (5'-3')
CCL2	Monocyte Chemotactic Protein 1	F GCAAGTGTCCCAAAGAAGC R GTGAGTGTTC AAGTCTTCGG PROBE CAAGGAGATCTGTGCTGACCCCAA
CXCL12	Stromal Cell-Derived Factor 1	F GCATTGACCCGAAGCTAAAG R GCCCTTCCCTAACACTGG PROBE GTCTGACCCTCTCACATCTTGAACC
MST1	Macrophage-Stimulating Protein	F CCCCTGAATGGTATGTGGT R CCTCGGTGCTTGATGTTAC PROBE TGTGGCCTTGCTGAATGTCATCTCC
MIF	Macrophage Migration Inhibitory Factor	F GCAGAACCGCTCCTACAG R CTTAGGCGAAGGTGGAGTTG PROBE TAGTTGATGTAGACCCTGTCCGGGC
IL-1b	Interleukin 1 Beta	F CTCTCAGCCAATCTTCATTGC R AGGAGCACTTCATCTGTTTAGG PROBE ACCTGAGCTCGCCAGTGAAATGAT
IL-6	Interleukin 6	F CAACCTGAACCTTCCAAAGATG R ACCTCAAAC TCCAAAAGACCAG PROBE CCAGGCAAGTCTCCTCATTGAATCC
CXCL8	Interleukin 8 / Granulocyte Chemotactic Protein 1	F CCACCCCAAATTTATCAAAGAAGT R AAATTCTCCACAACCCTCTG PROBE CCACACTGCGCCAACACAGAAA
TNF	Tumor Necrosis Factor	F TCTATCTGGGAGGGGTCTTC R TCCCAAAGTAGACCTGCCC PROBE GCTGGAGAAGGGGTGACCGACT
FGF7	Fibroblast Growth Factor 7	F GGTACCTGAGGATCGATAAAAAGAG R CACTTTCACCCCTTTGATTG PROBE ACTGCCACTGTCTGATTTCCATGA
EGF	Epidermal Growth Factor	F AGCAGTTGATCCAGTAGAAAAGG R CAAGCACATCCAATGACACAG PROBE AGCCTTCACTCCACACCATCG
VEGFA	Vascular EndothelialGrowth Factor A	F CAGATTATGCGGATCAAACCT R GCTCTATCTTTCTTTGGTCTGC PROBE GCCAGCACATAGGAGAGATGAGC
TGFb1	Transforming Growth Factor Beta 1	F CCACCCCGCTGGAGAGG R GCCGCACGCAGCAGTTC PROBE ACCAACTATTGCTTCAGCTCCACGG
IGF1	Insulin Like Growth Factor 1	F AGGCTGGAGATGTATTGCG R TCCTGTAGTTCTTGTTCCTGC PROBE TTCCTTCTGGGTCTTGGGCATGT
ACTB	Beta-Actin	F GAGAAGATGACCCAGATCATGTT R ATAGCACAGCCTGGATAGC PROBE AGACCTTCAACACCC CAGCCAT

регрессии. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Известно, что опухоль способна формировать свое микроокружение посредством секреции различных факторов, которое в дальнейшем будет опосредовать инвазивные и метастатические свойства трансформированных клеток. Формирование опухолевой ниши с высокой вероятностью происходит параллельно с метастатическими

нишами. В силу отсутствия инструментов для обнаружения формирующейся метастатической ниши оценить профиль экспрессии цитокинов в ней невозможно. Исследование опухолевой ниши позволяет приблизиться к пониманию событий, которые могли бы происходить в местах будущих метастазов.

Была оценена выраженность воспалительной реакции в строме в соответствии с рекомендациями международной рабочей группы [4], выраженности фиброза и гиалиноза стромы. В 36,4 % (4/11)

Таблица 3

Частота и уровень экспрессии генов, вовлеченных в формирование премеагстатической ниши

Ген	Частота экспрессии	Уровень экспрессии (усл. ед.)
CCL2	5 (41,7 %)	0,024 (0,003–0,429)
CXCL12	10 (83,3 %)	0,040 (0,006–5,353)
MST1	0 (0 %)	–
MIF	11 (91,7 %)	0,137 (0,065–4,528)
IL-1b	8 (66,7 %)	0,006 (0,000–3,797)
IL-6	8 (66,7 %)	0,053 (0,005–0,868)
CXCL8	12 (100 %)	0,034 (0,001–2,007)
TNF	0 (0 %)	–
FGF7	0 (0 %)	–
EGF	0 (0 %)	–
VEGFA	2 (16,7 %)	0,004 (0,001–0,005)
TGFb1	6 (50,0 %)	0,064 (0,006–1,139)
IGF	3 (25,0 %)	0,015 (0,005–0,188)

случаев выраженность инфильтрации стромы лимфоцитами составила 1 % от площади стромы, в 9,1 % (1/11) – 5 %, в 27,3 % (3/11) – 10 % и в 27,3 % (3/11) – 20 %. Стоит отметить, что выраженность воспалительной реакции в строме увеличивалась со стадией заболевания ($r=0,619$; $p=0,042$). Фиброз стромы в 36,4 % (4/11) случаев был оценен на 1 балл, в 63,6 % – в 2 балла. Среди изученных опухолей гиалиноз стромы был выражен слабо или отсутствовал (90,9 %).

Была оценена частота экспрессии клетками микроокружения генов, ассоциированных с формированием опухолевых и премеагстатических ниш (табл. 3). Микроокружение опухоли (опухолевая ниша) в зависимости от клеточного состава и цитокиновой активности может приводить к противоположным эффектам: стимулировать или ингибировать пролиферативную активность, инвазивные и метастатические потенции опухолевых клеток. Практически всегда в микроокружении IC NST обнаруживалась экспрессия генов *CXCL8*, *CXCL12*, *MIF* и примерно в половине случаев – *CCL2*, *IL-1b*, *IL-6*, *TGFb1*. Перечисленные гены кодируют цитокины, обладающие свойствами хемоаттрактантов, про- и противовоспалительными функциями [5]. Однако связанными со свойствами первичной опухоли оказались лишь некоторые. В проведенном исследовании была показана прямая корреляция между величиной опухолевого узла и уровнем экспрессии генов *IL1b* ($r=0,783$; $p=0,022$) и *CXCL8* (кодирует белок IL8) ($r=0,580$; $p=0,048$). *IL1b* является ключевым в развитии острой фазы воспаления, в частности повышает проницаемость сосудов, а *IL8* привлекает в очаг воспаления гранулоциты [5].

Можно полагать, что обнаруженная экспрессия генов цитокинов провоспалительного спектра в микроокружении опухоли через привлечение клеток-предшественников и лейкоцитов вызывает в конечном итоге промоторный или ингибиторный эффект. Интересно, что пролиферативная актив-

ность опухолевых элементов, которая, как правило, сопряжена с величиной опухоли, имела обратную корреляцию с экспрессией гена хемокина *CCL2*, привлекающего моноциты ($r=0,900$; $p=0,037$). С другой стороны, выявлена прямая корреляционная связь между экспрессией генов *IL1b* и *IL6*, *IL8* и фактором, иммобилизующим макрофаги (*MIF*) (соответственно $r=0,893$; $p=0,007$; $r=0,964$; $p=0,000$; $r=0,909$; $p=0,000$).

Таким образом, высокий уровень экспрессии генов провоспалительных цитокинов связан с большей величиной опухоли, а низкий уровень экспрессии хемоаттрактанта для моноцитов связан с повышением пролиферативной активности опухоли. Можно полагать, что описываемые цитокины и характер взаимодействия между ними свойственны промоторной опухолевой нише.

В отличие от экспрессии генов цитокинов, имеющих отношение к росту первичной опухоли, экспрессии генов цитокинов, с которыми связаны инвазивные и метастатические свойства, не обнаружено в микроокружении опухоли. Оказалось, что в клетках, формирующих микроокружение инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, отсутствует экспрессия генов *TNF*, *MST1*, *FGF7*, *EGF*. Последние три фактора являются активными участниками опухолевого прогрессирования. Так, известно, что связывание *FGF-7* с рецептором, который экспрессирован преимущественно на эпителиальных клетках, но не фибробластах [6], опосредует миграцию и инвазию опухолевых клеток. *EGF*, связываясь с рецептором, стимулирует метастазирование опухолевых клеток [7], а *MSP* промотирует развитие метастазов [8]. *TNF* известен своими противоопухолевыми эффектами, тем не менее существуют работы, показывающие его роль в промотировании опухолевого роста [9]. Стоит отметить, что экспрессия указанных факторов отсутствовала и в группе пациентов с наличием лимфогенных метастазов. Это позволяет предположить, что их источником,

возможно, являются не клетки микроокружения, а сами опухолевые элементы. Вместе с тем в микроокружении опухоли обнаружена экспрессия генов IL6 и IL8, которая позволяет предполагать, что привлекаемые в строму благодаря эффектам CCL2 моноциты с высокой вероятностью дифференцируются в M2 макрофаги, способствующие формированию инвазивного фенотипа опухолевых клеток.

В проведенном исследовании не было обнаружено достоверных различий в частоте встречаемости и уровне экспрессии всех изучаемых генов в группах пациентов с наличием и отсутствием лимфогенных метастазов. Тем не менее использование многофакторного метода обработки данных (метода логистической регрессии) позволило выявить комплекс взаимоотношений между изучаемыми параметрами, который связан с высоким риском развития лимфогенных метастазов у пациенток с инвазивной карциномой неспецифического типа молочной железы, не получавших неoadъювантной терапии. В математическую модель вошли такие переменные, как выраженность воспалительной

инфильтрации, фиброза стромы, наличие в строме экспрессии генов *CXCL12*, *IL-1b*, *IL-6* и *TGFb1*. Степень достоверности $\chi^2=15,1$; $p=0,01$. Чувствительность модели составляет 100 %, специфичность – 100 %. Этот результат – свидетельство наличия в опухолевой нише условий, способствующих метастазированию. Поскольку, как полагают, в лимфатических узлах преме́тастатическая ниша преу́дготована [10], то наличие лимфогенных метастазов является, скорее, индикатором эффективности возникновения «семян» в опухоли.

Закключение. Таким образом, судя по результатам, опухолевая ниша представляет собой набор клеток, цитокины которых имеют отношение к развитию воспаления, включая рекрутирование моноцитов, а также секреции факторов, способствующих как росту опухоли, так и лимфогенному метастазированию. Аналогичные события в преме́тастатической нише могли бы способствовать развитию макрометастаза.

В работе приводятся результаты исследований, реализованных в рамках гранта РФФИ (№ 15-34-20864).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ewing J. Neoplastic diseases. Ed 6. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1928.
2. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. The Lancet. 1889; 133 (3421): 571–573.
3. Barcellos-Hoff M.H., Lyden D., Wang T.C. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. Nat Rev Cancer. 2013 Jul; 13 (7): 511–8. doi: 10.1038/nrc3536.
4. Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruner G., Wienert S., Van den Eynden G., Baehner F.L., Penault-Llorca F., Perez E.A., Thompson E.A., Symmans W.F., Richardson A.L., Brock J., Criscitiello C., Bailey H., Ignatiadis M., Floris G., Sparano J., Kos Z., Nielsen T., Rimm D.L., Allison K.H., Reis-Filho J.S., Loibl S., Sotiriou C., Viale G., Badve S., Adams S., Willard-Gallo K., Loi S. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015 Feb; 26 (2): 259–71. doi: 10.1093/annonc/mdl450.
5. Yao M., Brummer G., Acevedo D., Cheng N. Cytokine Regulation of Metastasis and Tumorigenicity. Adv Cancer Res. 2016; 132: 265–367. doi: 10.1016/bs.acr.2016.05.005.

6. Niu J., Chang Z., Peng B., Xia Q., Lu W., Huang P., Tsao M.S., Chiao P.J. Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor-7-regulated cell migration and invasion through activation of NF-kappaB transcription factors. J Biol Chem. 2007 Mar 2; 282 (9): 6001–11. doi: 10.1074/jbc.M606878200.
7. Sasaki T., Hiroki K., Yamashita Y. The role of epidermal growth factor receptor in cancer metastasis and microenvironment. Biomed Res Int. 2013; 2013: 546318. doi: 10.1155/2013/546318.
8. Sato S., Hanibuchi M., Kuramoto T., Yamamori N., Goto H., Oga-wa H., Mitsuhashi A., Van T.T., Kakiuchi S., Akiyama S., Nishioka Y., Sone S. Macrophage stimulating protein promotes liver metastases of small cell lung cancer cells by affecting the organ microenvironment. Clin Exp Metastasis. 2013 Mar; 30 (3): 333–44. doi: 10.1007/s10585-012-9540-y.
9. Bertazza L., Mocellin S. The dual role of tumor necrosis factor (TNF) in cancer biology. Curr Med Chem. 2010; 17 (29): 3337–3352.
10. Перельмутер В.М., Манских В.Н. Прениша как отсутствующее звено концепции метастатических ниш, объясняющее избирательное метастазирование злокачественных опухолей и форму метастатической болезни. Биохимия. 2012; 77 (1): 130–139.

Поступила 14.09.16
Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Таширева Любовь Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tashireva@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 4371-5340.

Герашенко Татьяна Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: t_gerashenko@list.ru SPIN-код: 7900-9700.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет; ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

Савельева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: olga_chechina@mail.ru. SPIN-код: 9633-9449.

Кайгородова Евгения Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zlobinae@mail.ru. SPIN-код: 8286-3757.

Тарабановская Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, врач-онколог отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru. SPIN-код: 7481-2159.

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, заведующая отделением общей онкологии, научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417.

Денисов Евгений Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: dnsv.ev@gmail.com. SPIN-код: 9498-5797.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5319.

CYTOKINE GENE EXPRESSION ASSOCIATED WITH TUMOR AND PREMETASTATIC NICHES IN BREAST CANCER STROMA

L.A. Tashireva¹, T.S. Geraschenko¹, M.V. Zavyalova^{1,2}, O.E. Saveleva¹, E.V. Kaygorodova¹, N.A. Tarabanovskaya¹, V.M. Perelmuter¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: tashireva@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

The tumor niche in the microenvironment of the primary tumor is believed to reflect events occurring in the premetastatic niche. In our study, based on the assessment of the expression of cytokine genes associated with inflammation and invasive and metastatic phenotype of tumor cells in the tumor microenvironment, their contribution to the creation of favorable conditions for the development of tumor and metastases was described. **Material and methods.** The main clinical and pathological parameters in 12 patients with invasive breast carcinoma of non-specific type (IC NST) were studied. The expression of 13 genes encoding key cytokines and chemokines in the stroma of IC NST was assessed using the PALM laser microdissection system and real-time polymerase chain reaction. **Results.** A direct correlation between the size of the primary tumor and the expression levels of *IL1b* and *CXCL8* genes was found. Furthermore, it was shown that the proliferative activity of tumor cells was inversely correlated with the expression *CCL2* gene that attracted monocytes. The expression of *IL6* and *IL8* genes involves the differentiation of monocytes into M2 macrophages, which can stimulate tumor cell invasiveness. However, microenvironment cells were found not to express *MST1*, *FGF7*, *EGF* genes, protein products of which provide invasive and metastatic progression of tumor cells. In our study, no significant differences in gene expression levels between patients with and without lymph node metastases were found. Nevertheless, the use of the multivariate data analysis allowed us to reveal a close relationship between the studied parameters related to a high risk of lymph node metastasis. **Conclusion.** A wide range of cytokines involved in the development of inflammation, recruitment of monocytes, as well as secretion of factors promoting both tumor growth and lymphatic metastasis was identified. Similar events in premetastatic niche might contribute to the development macrometastasis.

Key words: cytokines, tumor niche, premetastatic niche, breast cancer.

REFERENCES

1. Ewing J. Neoplastic diseases. Ed 6. Philadelphia: W. B. Saunders Co. 1928.
2. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. The Lancet. 1889; 133 (3421): 571–573.
3. Barcellos-Hoff M.H., Lyden D., Wang T.C. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. Nat Rev Cancer. 2013 Jul; 13 (7): 511–8. doi: 10.1038/nrc3536. E
4. Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruneri G., Wienert S., Van den Eynden G., Baehner F.L., Penault-Llorca F., Perez E.A., Thompson E.A., Symmans W.F., Richardson A.L., Brock J., Criscitiello C., Bailey H., Ignatiadis M., Floris G., Sparano J., Kos Z., Nielsen T., Rimm D.L., Allison K.H., Reis-Filho J.S., Loibl S., Sotiriou C., Viale G., Badve S., Adams S., Willard-Gallo K., Loi S. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015 Feb; 26 (2): 259–71. doi: 10.1093/annonc/mdl450.
5. Yao M., Brummer G., Acevedo D., Cheng N. Cytokine Regulation of Metastasis and Tumorigenicity. Adv Cancer Res. 2016; 132: 265–367. doi: 10.1016/bs.acr.2016.05.005.
6. Niu J., Chang Z., Peng B., Xia Q., Lu W., Huang P., Tsao M.S., Chiao P.J. Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor-7-regulated cell migration and invasion through activation of NF-kappaB transcription factors. J Biol Chem. 2007 Mar 2; 282 (9): 6001–11. doi: 10.1074/jbc.M606878200.
7. Sasaki T., Hiroki K., Yamashita Y. The role of epidermal growth factor receptor in cancer metastasis and microenvironment. Biomed Res Int. 2013; 2013: 546318. doi: 10.1155/2013/546318.
8. Sato S., Hanibuchi M., Kuramoto T., Yamamori N., Goto H., Ogawa H., Mitsuhashi A., Van T.T., Kakiuchi S., Akiyama S., Nishioka Y., Sone S. Mac-

rophage stimulating protein promotes liver metastases of small cell lung cancer cells by affecting the organ microenvironment. *Clin Exp Metastasis*. 2013 Mar; 30 (3): 333–44. doi: 10.1007/s10585-012-9540-y.

9. Bertazza L., Mocellin S. The dual role of tumor necrosis factor (TNF) in cancer biology. *Curr Med Chem*. 2010; 17 (29): 3337–52.

10. Perelmuter V.M., Manskikh V.N. Preniche as missing link of the metastatic niche concept explaining organ-preferential metastasis of malignant tumors and the type of metastatic disease. *Biochemistry (Moscow)*. 2012; 77 (1): 111–118. doi: 10.1134/S0006297912010142. [in Russian]

Received 14.09.16
Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Tashireva Liubov A., MD, PhD, Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tashireva@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 4371-5340.

Gerashchenko Tatiana S., MD, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, (Tomsk, Russian Federation). E-mail: t_gerashenko@list.ru SPIN-code: 7900-9700.

Zavyalova Marina V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University; Leading Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-code: 1229-0323.

Savelyeva Olga E., MD, DSc, Senior Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: olga_chechina@mail.ru. SPIN-code: 9633-9449.

Kaygorodova Evgeniya V., MD, DSc, Leading Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: zlobinae@mail.ru. SPIN-code: 8286-3757.

Tarabanovskaya Nataliya A., MD, PhD, Junior Researcher, oncologist, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru. SPIN- code: 7481-2159.

Slonimskaya Elena M., MD, Dsc, Professor, Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Department of Oncology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

Denisov Evgeny V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: dnsv.ev@gmail.com. SPIN-code: 9498-5797.

Perelmuter Vladimir M., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-code: 6252-5319.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ ОБЩЕЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ТЕЛА И ХВОСТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНВАЗИЕЙ ЧРЕВНОГО СТВОЛА

М.Г. Абгарян, Э.Р. Виршке, Н.Е. Кудашкин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: abgaryan.mikael@gmail.com

Аннотация

Цель исследования – оценить эффективность предоперационной эмболизации общей печеночной артерии у больных с инвазией чревного ствола при раке тела и хвоста поджелудочной железы. **Материал и методы.** Дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии произведена 22 больным. Из них у 6 была выполнена предоперационная эмболизация общей печеночной артерии. **Результаты.** У всех больных, которым была предпринята попытка предоперационной эмболизации общей печеночной артерии, удалось полностью перекрыть кровоток по указанной артерии, несмотря на наличие инвазии чревного ствола. Осложнений при выполнении рентгеноэндovasкулярного вмешательства не было. При контрольной ангиографии (верхняя мезентерикография) во всех случаях отмечалось адекватное кровоснабжение печени за счет развития коллатерального кровотока из бассейна верхней брыжеечной артерии. В послеоперационном периоде ишемических осложнений со стороны печени не отмечено. **Выводы.** Предоперационная эмболизация общей печеночной артерии является безопасной процедурой, позволяющей предотвратить риск развития ишемических осложнений у больных, перенесших дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии без пластики.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы, предоперационная эмболизация общей печеночной артерии.

У большинства пациентов диагноз протокового рака тела и хвоста поджелудочной железы устанавливается при значительном распространении опухоли. При отсутствии определяемых метастазов часто наблюдается опухолевая инвазия забрюшинной клетчатки или вовлечение в процесс чревного ствола и его ветвей. Почти у 50 % пациентов выявляются отдаленные метастазы, у 35 % – значительное локорегионарное распространение опухоли. Поэтому только 10–15 % больных с данной патологией являются кандидатами на резекцию поджелудочной железы [1, 2].

Считается, что поражение чревного ствола при раке тела и хвоста поджелудочной железы является противопоказанием для панкреатической резекции из-за высокой смертности, связанной с артериальной резекцией и реконструкцией, и плохих непосредственных и отдаленных результатов [3]. У больных, перенесших дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы (ДСРПЖ) с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии без пластики, высока веро-

ятность развития ишемических осложнений со стороны печени из-за наличия слабо развитого коллатерального кровотока из бассейна верхней брыжеечной артерии. В таких случаях следует выполнять предоперационную эмболизацию общей печеночной артерии с целью перераспределения кровотока и, тем самым, снижения риска развития ишемических осложнений в печени [3]. Показания и противопоказания к пластике аортпеченочного артериального кровотока также не определены. Тем не менее следует рассматривать возможности хирургического лечения этих больных, прежде всего, для купирования болевого синдрома [4–8].

Цель исследования – оценить эффективность предоперационной эмболизации общей печеночной артерии у больных с инвазией чревного ствола при раке тела и хвоста поджелудочной железы.

Материал и методы

Проведен анализ историй болезни 22 больных раком тела и хвоста поджелудочной железы, находившихся на обследовании и лечении в РОНЦ им.

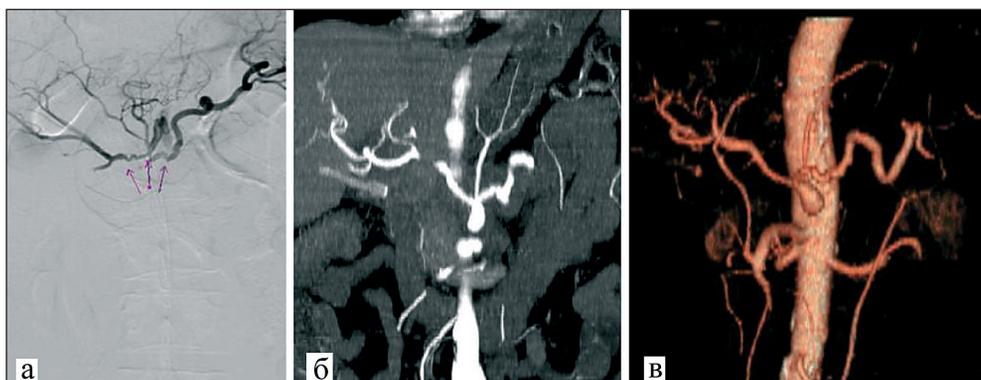


Рис. 1. Инвазия чревного ствола и общей печеночной артерии: а – по данным ангиографии; б – по данным компьютерной томографии; в – по данным КТ-ангиографии

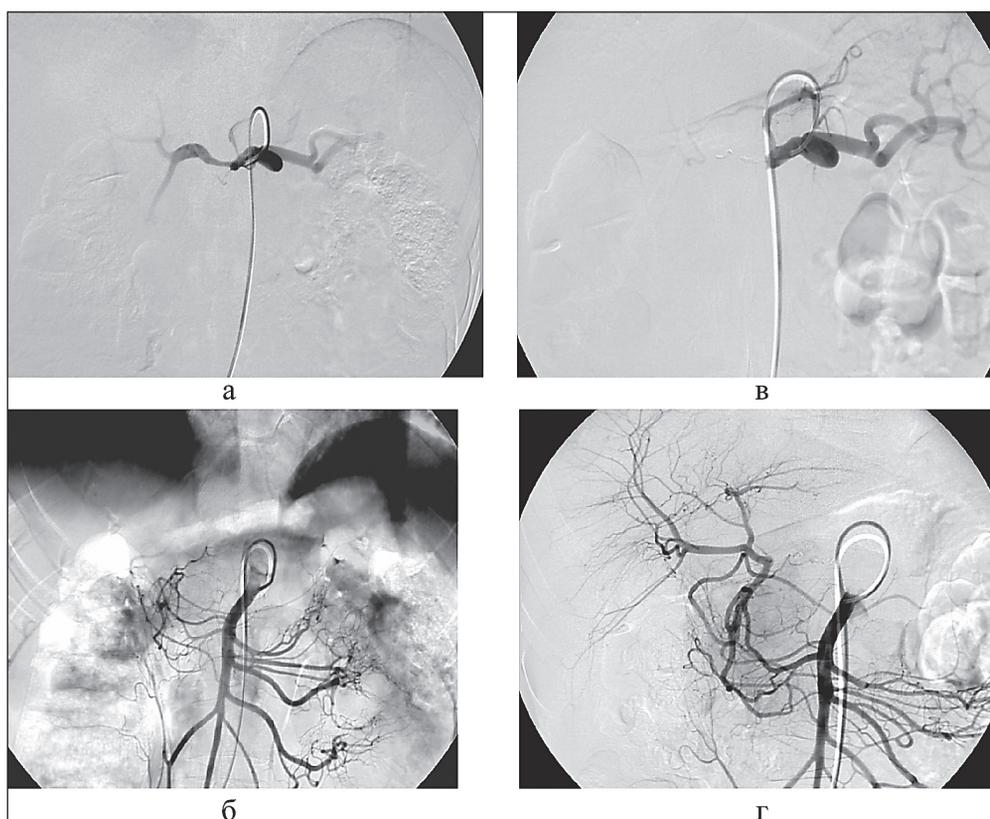


Рис. 2. а – целиакография (до эмболизации), определяется циркулярное сужение чревного ствола и общей печеночной артерии; б – верхняя мезентерикография (до эмболизации), отмечается слабое развитие коллатералей между верхней брыжеечной и собственно печеночной артериями; в – целиакография (после эмболизации), кровотока по общей печеночной артерии отсутствует; г – контрольная верхняя мезентерикография (после эмболизации), определяется значительное усиление коллатерального кровотока по функционально расширенным панкреатодуоденальным артериям

Н.Н. Блохина с 2001 по 2015 г. Всем больным была выполнена дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы с резекцией чревного ствола.

В результате комплексного обследования пациентов была получена детальная информация о состоянии магистральных сосудов, прежде всего, чревного ствола, общей печеночной, верхней брыжеечной артерий и верхней брыжеечной и воротной вен (рис. 1). С этой целью на первом этапе выполняли диагностическую ангиографию гепатопанкреатодуоденальной зоны для оценки коллатерального кровотока из системы мезен-

териального ствола по панкреатодуоденальным артериям. При наличии инвазии чревного ствола оценивали степень кровоснабжения печени за счет коллатерального кровотока (рис. 2а, б). При этом у 6 (27,3 %) больных была установлена слабо развитая коллатеральная сеть из бассейна верхней брыжеечной в собственно печеночную артерию (по панкреатодуоденальным ветвям) (рис. 2б). Этим пациентам выполняли предоперационную эмболизацию общей печеночной артерии металлическими спиралями (рис. 2в) с обязательным сохранением кровотока по желудочно-двенадцатиперстной

артерии. После эмболизации общей печеночной артерии выполняли контрольную верхнюю мезентерикографию для уточнения адекватности кровоснабжения печени за счет сформированного коллатерального кровотока (рис. 2г).

Методика эмболизации общей печеночной артерии

После оценки данных целиакографии выполняли суперселективную катетеризацию общей печеночной артерии. Для этого применяли катетеры Cobra или Simmons диаметром 5 F. В указанную артерию по установленному катетеру доставлялись металлические спирали Гиантурко. Использовались спирали длиной 10–20 мм, диаметром 0,35 мм. Как правило, устанавливалось несколько спиралей до практически полного перекрытия кровотока. Металлические спирали устанавливали в просвете общей печеночной артерии дистальнее отхождения желудочно-двенадцатиперстной артерии. Редукцию и перераспределение кровотока оценивали при контрольной ангиографии. Для усиления коллатерального артериального кровотока между бассейнами верхней брыжеечной и печеночной артерий эмболизация общей печеночной артерии выполнялась за 1–2 нед до операции.

Результаты и обсуждение

У всех больных, которым была предпринята попытка предоперационной эмболизации общей печеночной артерии, удалось полностью перекрыть кровоток по указанной артерии, несмотря на наличие инвазии чревного ствола. Осложнений при выполнении рентгеноэндovasкулярного вмешательства не было. При контрольной ангиографии (верхняя мезентерикография), выполняемой непосредственно перед оперативным вмешательством, во всех случаях отмечалось адекватное кровоснабжение печени за счет развития коллатерального кровотока из бассейна верхней брыжеечной артерии (рис. 3). После эмболизации общей печеночной артерии отмечалось повышение следующих биохимических показателей крови: АСТ – до 45–520 Ед/л (в среднем – 132 Ед/л), АЛТ – до 15–469 Ед/л (в среднем – 85 Ед/л), панкреатической амилазы – до 128–280 Ед/л (в среднем – 163 Ед/л), которые приходили в норму без специфического лечения в течение 5–7 сут после манипуляции. В послеоперационном периоде во всех случаях после ДСРПЖ с резекцией чревного ствола без пластики, в том числе и у 6 больных, которым выполнялась предоперационная эмболизация общей печеночной артерии, ишемических осложнений со стороны печени и летальных исходов не было.

Нами применялись два варианта оперативных вмешательств в объеме дистальной резекции поджелудочной железы при врастании опухоли в чревный ствол – резекция чревного ствола и общей печеночной артерии без восстановления



Рис. 3. Верхняя мезентерикография.

Артериальная фаза. Состояние после резекции чревного ствола с ушиванием обоих концов сосуда наглухо. Кровоснабжение печени осуществляется через гастродуоденальную артерию по выраженным коллатералям из системы верхней брыжеечной артерии

артериального кровотока и резекция указанных сосудов с формированием сосудистого анастомоза. Какому варианту следует отдать предпочтение? Выполнение панкреатической резекции с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии без пластики возможно при условии адекватного функционирования артериальных коллатералей между бассейнами верхней брыжеечной и гастродуоденальной артерий. Для предотвращения ишемических осложнений в печени ряд авторов считают обязательным восстановление аортопеченочного артериального кровотока.

Так, М. Konishi et al. [9] предпочитают после резекции чревного ствола выполнять реконструкцию общей печеночной артерии, используя селезеночную артерию для восстановления адекватного кровотока. Р.Е. Koehler et al. [10] по результатам ангиографического исследования показали, что после перевязки чревного ствола коллатерали от верхней брыжеечной артерии через панкреатодуоденальную артерию значительно расширяются в диаметре через 4 ч, при этом кровоток в печени полностью восстанавливается в течение 6 мес. По нашему мнению, которое подтверждается данными литературы [11], в случаях, когда по данным ангиографического исследования определяется адекватный коллатеральный кровоток между бассейнами верхней брыжеечной и гастродуоденальной артерий, выполнение резекции чревного ствола и общей печеночной артерий является безопасным.

S. Kondo et al. [12, 13] сообщают о результатах радикальной дистальной резекции поджелудочной

железы с резекцией чревного ствола без реконструкции при местнораспространенном раке тела и хвоста поджелудочной железы с выраженным болевым синдромом. Послеоперационной летальности не было. Авторы считают, что дистальная резекция поджелудочной железы с резекцией чревного ствола выполнима и безопасна, имеет болеутоляющий эффект. Однако при наличии слаборазвитого коллатерального кровотока следует выполнять предоперационную эмболизацию общей печеночной артерии [14–17]. В нашем случае 6 больным с эмболизацией общей печеночной артерии выполнялась предоперационная контрольная ангиография. Во всех наблюдениях

отмечалось развитие адекватного коллатерального кровотока. Мы считаем, что показанием для пластики аортпеченочного кровотока является наличие на контрольных ангиограммах неадекватно развитых коллатералей после эмболизации общей печеночной артерии.

Таким образом, предоперационная эмболизация общей печеночной артерии является эффективной и безопасной процедурой, позволяющей предотвратить риск развития ишемических осложнений у больных, перенесших дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии без пластики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bold R.J., Chamsangavej C., Cleary K.R., Jennings M., Madray A., Leach S.D., Abbruzzese J.L., Pisters P.W., Lee J.E., Evans D.B. Major vascular resection as part of pancreatoduodenectomy for cancer: radiologic, intraoperative, and pathologic analysis. *J Gastrointestinal Surg.* 1999; 3 (3): 233–243.
2. Cao Z., Xu J., Shao Q., Zhang T., Zhao Y. Surgical treatment of pancreatic head cancer: concept revolutions and arguments. *Chin J Cancer Res.* 2015 Aug; 27 (4): 392–6. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.04.13.
3. Hirano S., Kondo S., Hara T., Ambo Y., Tanaka E., Shichinohe T., Suzuki O., Hazama K. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg.* 2007 Jul; 246 (1): 46–51. doi: 10.1097/01.sla.0000258608.52615.5a.
4. Elberm H., Ravikummar R., Sabin C., Abu Hilal M., Al-Hilli A., Aroori S., Bond-Smith G., Bramhall S., Coldham C., Hammond J., Hutchins R., Imber C., Preziosi G., Saleh A., Silva M., Simpson J., Spoletini G., Stell D., Terrace J., White S., Wigmore S., Fusai G. Outcome after pancreatoduodenectomy for T3 adenocarcinoma: A multivariable analysis from the UK vascular Resection for Pancreatic Cancer Study Group. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Nov; 41 (11): 1500–7. doi: 10.1016/j.ejso.2015.08.158.
5. Wang W.L., Ye S., Yan S., Shen Y., Zhang M., Wu J., Zheng S.S. Pancreatoduodenectomy with portal vein/superior mesenteric vein resection for patients with pancreatic cancer with venous invasion. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015 Aug; 14 (4): 429–35.
6. Chen Y.T., Jiang Q.L., Zhu Z., Wang S., Zhao X.M., Lan Z.M., Che X., Zhang J.W., Cui L., Tang X.L., Wang C.F. Resection of the main trunk of the superior mesenteric vein without reconstruction during surgery for giant pancreatic mucinous cystadenoma: A case report *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 28; 21 (24): 7604–7. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7604.
7. Shimada K., Sakamoto Y., Sano T., Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 2006; 139 (3): 288–95.
8. Sunada S., Miyata M., Tanaka Y., Okumura K., Nakamuro M., Kitagawa T., Shirakura R., Kawashima Y. Aggressive resection for advanced pancreatic carcinoma. *Surg Today.* 1992; 22 (1): 74–77.
9. Konishi M., Kinoshita T., Nakagori T., Inoue K., Oda T., Kimata T., Kikuchi H., Ryu M. Distal pancreatectomy with resection of the celiac axis

and reconstruction of the hepatic artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000; 7 (2): 183–7.

10. Koehler R.E., Korobkin M., Lewis F. Arteriographic demonstration of collateral arterial supply to the liver after hepatic artery ligation. *Radiology.* 1975; 117 (1): 49–54.

11. Alizai P.H., Mahnken A.H., Klink C.D., Neumann U.P., Junge K. Extended distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac axis for locally advanced pancreatic cancer: a case report and review of the literature. *Case Rep Med.* 2012; 2012: 543167. doi: 10.1155/2012/543167.

12. Kondo S., Katoh H., Hirano S., Ambo Y., Ambo Y., Tanaka E., Okushiba S., Morikawa T. Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbecks Arch Surg.* 2003; 388 (2): 101–6.

13. Kondo S., Katoh H., Omi M., Hirano S., Ambo Y., Tanaka E., Okushiba S., Morikawa T., Kanai M., Yano T. Radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery, plexus, and ganglions for advanced cancer of the pancreatic body: a preliminary report on perfect pain relief. *JOP.* 2002; 2 (3): 93–97.

14. Yamagami T., Yoshimatsu R., Kajiwara K., Ishikawa M., Murakami Y., Uemura K., Awai K. Arteriography after embolization before distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2015; 24 (6): 350–5. doi: 10.3109/13645706.2015.1034729

15. Abo D., Hasegawa Y., Sakuhara Y., Terae S., Shimizu T., Tha K.K., Tanaka E., Hirano S., Kondo S., Shirato H. Feasibility of a dual microcatheter-dual interlocking detachable coil technique in preoperative embolization in preparation for distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Jul; 19 (4): 431–7. doi: 10.1007/s00534-011-0455-9.

16. Denecke T., Andreou A., Podrabsky P., Grieser C., Warnick P., Bahra M., Klein F., Hamm B., Neuhaus P., Glanemann M. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: an interdisciplinary approach. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 Oct; 34 (5): 1058–64.

17. Tanaka E., Hirano S., Tsuchikawa T., Kato K., Matsumoto J., Shichinohe T. Important technical remarks on distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Mar; 19 (2): 141–7. doi: 10.1007/s00534-011-0473-7.

Поступила 2.08.16

Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абгарян Микаэл Грантович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения № 6, торако-абдоминального отдела Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: abgaryan.mikael@gmail.com. AuthorID: : 601950.

Виршке Эдуард Рейнгольдович, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории интервенционной радиологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: virshke@mail.ru. SPIN-код: 8054-1162.

Кудашкин Николай Евгеньевич, научный сотрудник отделения опухолей печени и поджелудочной железы Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: dr.kudashkin@mail.ru. SPIN-код: 3574-8344.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

PREOPERATIVE EMBOLIZATION OF THE COMMON HEPATIC ARTERY IN PATIENTS WITH PANCREATIC BODY AND TAIL TUMORS INVADING THE CELIAC TRUNK

M.G. Abgaryan, E.R. Virshke, N.E. Kudashkin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow
24, Kashirskoe shosse, 15478-Moscow, Russia. E-mail: abgaryan.mikael@gmail.com

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of preoperative embolization of the common hepatic artery in patients with pancreatic body and tail cancer invading the celiac trunk. **Material and methods.** Twenty-two patients underwent distal subtotal pancreatectomy with resection of the celiac trunk and the common hepatic artery. Of these 22 patients, 6 underwent preoperative embolization of the common hepatic artery. **Results.** In spite of invasion of the celiac trunk, the hepatic arterial blood flow was completely blocked in all patients who underwent preoperative embolization of the common hepatic artery. No complications related to endovascular intervention were found. In all cases, control angiography showed an adequate blood supply to the liver due to collateral circulation from the superior mesenteric artery. No ischemic complications were observed in postoperative period. **Conclusion.** Preoperative embolization of the common hepatic artery appeared to be a safe procedure that could prevent the risk of ischemic complications in patients undergoing distal subtotal pancreatectomy with resection of the celiac trunk and the common hepatic artery without plastics.

Key words: pancreatic cancer, distal subtotal pancreatectomy, preoperative embolization of the common hepatic artery.

REFERENCES

1. Bold R.J., Chamsangavej C., Cleary K.R., Jennings M., Madray A., Leach S.D., Abbruzzese J.L., Pisters P.W., Lee J.E., Evans D.B. Major vascular resection as part of pancreatoduodenectomy for cancer: radiologic, intraoperative, and pathologic analysis. *J Gastrointestinal Surg.* 1999; 3 (3): 233–243.
2. Cao Z., Xu J., Shao Q., Zhang T., Zhao Y. Surgical treatment of pancreatic head cancer: concept revolutions and arguments. *Chin J Cancer Res.* 2015 Aug; 27 (4): 392–6. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.04.13.
3. Hirano S., Kondo S., Hara T., Ambo Y., Tanaka E., Shichinohe T., Suzuki O., Hazama K. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg.* 2007 Jul; 246 (1): 46–51. doi: 10.1097/01.sla.0000258608.52615.5a.
4. Elberm H., Ravikummar R., Sabin C., Abu Hilal M., Al-Hilli A., Aroori S., Bond-Smith G., Bramhall S., Coldham C., Hammond J., Hutchins R., Imber C., Preziosi G., Saleh A., Silva M., Simpson J., Spoletini G., Stell D., Terrace J., White S., Wigmore S., Fusai G. Outcome after pancreatoduodenectomy for T3 adenocarcinoma: A multivariable analysis from the UK vascular Resection for Pancreatic Cancer Study Group. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Nov; 41 (11): 1500–7. doi: 10.1016/j.ejso.2015.08.158.
5. Wang W.L., Ye S., Yan S., Shen Y., Zhang M., Wu J., Zheng S.S. Pancreatoduodenectomy with portal vein/superior mesenteric vein resection for patients with pancreatic cancer with venous invasion. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015 Aug; 14 (4): 429–35.
6. Chen Y.T., Jiang Q.L., Zhu Z., Wang S., Zhao X.M., Lan Z.M., Che X., Zhang J.W., Cui L., Tang X.L., Wang C.F. Resection of the main trunk of the superior mesenteric vein without reconstruction during surgery for giant pancreatic mucinous cystadenoma: A case report *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 28; 21 (24): 7604–7. doi: 10.3748/wjg.v21.i24.7604.
7. Shimada K., Sakamoto Y., Sano T., Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 2006; 139 (3): 288–95.
8. Sunada S., Miyata M., Tanaka Y., Okumura K., Nakamuro M., Kitagawa T., Shirakura R., Kawashima Y. Aggressive resection for advanced pancreatic carcinoma. *Surg Today.* 1992; 22 (1): 74–77.
9. Konishi M., Kinoshita T., Nakagori T., Inoue K., Oda T., Kimata T., Kikuchi H., Ryu M. Distal pancreatectomy with resection of the celiac axis and reconstruction of the hepatic artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000; 7 (2): 183–7.
10. Koehler R.E., Korobkin M., Lewis F. Arteriographic demonstration of collateral arterial supply to the liver after hepatic artery ligation. *Radiology.* 1975; 117 (1): 49–54.
11. Alizai P.H., Mahnken A.H., Klink C.D., Neumann U.P., Junge K. Extended distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac axis for locally advanced pancreatic cancer: a case report and review of the literature. *Case Rep Med.* 2012; 2012: 543167. doi: 10.1155/2012/543167.
12. Kondo S., Katoh H., Hirano S., Ambo Y., Ambo Y., Tanaka E., Okushiba S., Morikawa T. Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbecks Arch Surg.* 2003; 388 (2): 101–6.
13. Kondo S., Katoh H., Omi M., Hirano S., Ambo Y., Tanaka E., Okushiba S., Morikawa T., Kanai M., Yano T. Radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery, plexus, and ganglions for advanced cancer of the pancreatic body: a preliminary report on perfect pain relief. *JOP.* 2002; 2 (3): 93–97.
14. Yamagami T., Yoshimatsu R., Kajiwara K., Ishikawa M., Murakami Y., Uemura K., Awai K. Arteriography after embolization before distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2015; 24 (6): 350–5. doi: 10.3109/13645706.2015.1034729.
15. Abo D., Hasegawa Y., Sakuhara Y., Terae S., Shimizu T., Tha K.K., Tanaka E., Hirano S., Kondo S., Shirato H. Feasibility of a dual microcatheter-dual interlocking detachable coil technique in preoperative embolization in preparation for distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Jul; 19 (4): 431–7. doi: 10.1007/s00534-011-0455-9.
16. Denecke T., Andreou A., Podrabsky P., Grieser C., Warnick P., Bahra M., Klein F., Hamm B., Neuhaus P., Glanemann M. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: an interdisciplinary approach. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 Oct; 34 (5): 1058–64.
17. Tanaka E., Hirano S., Tsuchikawa T., Kato K., Matsumoto J., Shichinohe T. Important technical remarks on distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Mar; 19 (2): 141–7. doi: 10.1007/s00534-011-0473-7.

Received 2.08.16
Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Abgaryan Mikael G., MD, PhD, Senior Researcher, Surgical department 6, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: abgaryan.mikael@gmail.com. AuthorID: 601950.

Virshke Eduard G., MD, DSc, Head of the Laboratory of Interventional Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: virshke@mail.ru. SPIN-code: 8054-1162.

Kudashkin Nikolay Ye., MD, Researcher, Researcher of Department of Tumors of the Liver and Pancreas, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: dr.kudashkin@mail.ru. SPIN-code: 3574-8344.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ПОКАЗАНИЯ К ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАПАРОСКОПИИ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

А.С. Хаджимба

Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), г. Санкт-Петербург
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
E-mail: Khadzhimba@gmail.com

Аннотация

Проанализирован опыт выполнения лапароскопических операций на различных этапах диагностики и лечения больных раком яичников. Лапароскопия с биопсией опухоли является оптимальной диагностической методикой у больных распространенным раком яичников перед началом системного лечения. Данная процедура позволяет не только получить морфологическую верификацию опухолевого процесса, но и оценить степень его распространения и резектабельность. В целом ряде случаев при несоответствии клинических и рентгенологических методов исследования интервальные лапаротомии могут быть заменены лапароскопическими вмешательствами, отличающимися небольшой травматичностью и быстрыми сроками реабилитации больных по сравнению с лапаротомиями при сопоставимой информативности обеих методик.

Ключевые слова: рак яичников, диагностическая лапароскопия.

К наиболее частым клиническим ситуациям у больных раком яичников (РЯ), при которых может быть показано применение диагностической лапароскопии, во-первых, относятся случаи, диктующие необходимость морфологической верификации опухолевого процесса перед началом лекарственного лечения; во-вторых, требующие уточнения состояния опухолевого процесса на различных этапах лечения как в виде морфологического подтверждения ремиссии, достигнутой в результате проведенного лечения, так и при рецидиве заболевания с целью уточнения его распространенности и оценки резектабельности [1–6]. Малоинвазивная хирургия, пришедшая на смену диагностическим лапаротомиям, позволяет составить индивидуальный план лечения для каждой пациентки [7].

Материал и методы

В период с 2013 по 2016 г. в отделении гинекологии КНПЦСВМП(о) диагностические лапароскопии были выполнены 32 больным с диагнозом асцит, рак яичников, средний возраст – 54,7 года. Сроки госпитализации в специализированный стационар после обращения в районные поликлиники составили от 2 до 6 мес. Обращают на себя внимание длительные сроки обследования больных с момента первого врачебного осмотра.

Больные предъявляли характерные жалобы на слабость, быструю утомляемость, одышку, боли и увеличение живота в размерах, снижение темпа

диуреза, запоры. Практически у всех пациенток отмечались анемия различной степени, умеренно выраженный лейкоцитоз, гипопропротеинемия. В 2 случаях наблюдались повышение трансаминаз и билирубина при отсутствии патологии печени в анамнезе. Уровень маркера СА-125 колебался в пределах 164–1470 ЕД/мл.

При УЗИ и МРТ органов малого таза и брюшной полости у всех больных был выявлен асцит различной степени выраженности. Опухоль придатков матки определялась у 23 (71,9 %) пациенток, у 7 (21,9 %) предполагались канцероматоз и поражение большого сальника. Однако цитологическое исследование асцитической жидкости во всех 32 случаях оказалось неинформативным. При рентгенографии органов грудной полости у 4 (12,5 %) больных диагностирован двухсторонний гидроторакс. В результате проведенного обследования, в стандартном объеме для РЯ, у 1 (3,1 %) пациентки был выявлен рак молочной железы T₂N₁M_x стадии.

Результаты и обсуждение

Всем больным были определены показания для диагностической лапароскопии. В 28 (87,5 %) случаях в результате выполненной операции и срочного гистологического исследования удаленных придатков или биопсийного материала был установлен диагноз рак яичников. У 4 (12,5 %) диагноз РЯ не подтвердился (табл. 1). Из них 2 пациентки были направлены в специализированные клиники

Таблица 1

Результаты диагностической лапароскопии

Данные лапароскопии	Число больных
Рак яичников	28 (87,5 %)
Метастазы рака молочной железы	1 (3,1 %)
Текома яичника, синдром Мейгса	1 (3,1 %)
Цирроз печени	2 (6,2 %)
Всего	32 (100 %)

Таблица 2

Виды выполненных оперативных вмешательств

Операция	Число больных
Биопсия яичника, брюшины	20 (62,5 %)
Аднексэктомия	7 (21,9 %)
Пангистерэктомия	1 (3,1 %)
Пангистерэктомия + оментэктомия	4 (12,5 %)
Всего	32 (100 %)

для лечения цирроза печени, больной раком молочной железы с выявленным при гистологическом исследовании метастатическим поражением обоих яичников назначена соответствующая химиотерапия в профильном отделении, пациентка после конверсионной лапаротомии и пангистерэктомии была выписана на 8-е сут с выздоровлением.

В большинстве наблюдений – 20 (62,5 %) – выявлен распространённый опухолевый процесс, сочетавшийся у 3 (9,4 %) больных с двухсторонним гидротораксом. У 1 (3,1 %) пациентки установлен диагноз неэпителиальной опухоли яичников. Лечение этих больных было начато с неоадьювантной химиотерапии. В 4 (12,5 %) случаях удалось выполнить циторедуктивные операции в оптимальном объеме. В 7 (21,9 %) наблюдениях лапароскопическим доступом были удалены пораженные опухолью, но при этом не увеличенные яичники, выполнению радикальных операций препятствовал тотальный канцероматоз.

Мы еще раз убедились в необходимости морфологической верификации опухолевого процесса перед началом специального лечения. Даже при полной уверенности клинициста в наличии у больного неоперабельного злокачественного новообразования, подтвержденного результатами современных методов обследования, примерно в каждом десятом случае этот диагноз не подтверждается. Современные малоинвазивные методики позволяют избежать необоснованного назначения цитостатической терапии, обладающей высокой токсичностью.

Вопрос о целесообразности выполнения повторных циторедуктивных операций остается открытым, с одной стороны, отмечается низкая вероятность выполнения повторной циторедукции в оптимальном объеме [8, 9], с другой – средняя продолжительность жизни больных с рецидивами РЯ при стандартном лечении составляет 12 мес, и

даже после нерадикальных по объему повторных хирургических вмешательств она может увеличиться на 5–7 мес [10–12].

Термин «интервальные» операции мы перенесли из классификации операций, выполняемых при РЯ, разработанной В. Santoro в 1961 г. В настоящее время показания к подобным операциям устанавливаются не так часто. Практически прекратилось выполнение классической операции «second look», предложенной Wangenstein в 1948 г. В современных условиях клиницисты в своих суждениях о достижении клинической ремиссии основываются на данных лабораторного и рентгенологического обследования. Исследование MRC-OV05, завершённое в 2010 г., посвященное маркерным рецидивам, продемонстрировало нецелесообразность возобновления противоопухолевого лечения при отсутствии клинических проявлений заболевания. В то же время именно в этой группе больных возможно выявление локальных рецидивов рака яичников, которые могут быть радикально удалены [13].

Зафиксировать развитие рецидива чаще всего удается на основании результатов УЗИ, МРТ, определения опухолевых маркеров. Тем не менее возникают клинические ситуации, при которых выполнение повторных диагностических операций оказывается полезным. Прежде чем определить роль и место лапароскопии в решении перечисленных проблем, мы изучили опыт применения повторных ревизионных лапаротомий у 389 больных раком яичников различных стадий, получавших лечение в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Городском онкологическом диспансере и в Научно-практическом онкологическом центре в период с 1998 по 2013 г. (табл. 3).

Классическая операция «second-look» была выполнена 22 (5,7 %) больным РЯ III–IV ст., находящимся в состоянии клинической ремиссии после

Таблица 3

Виды повторных операций

Операция	Число больных
«Second-look»	22 (5,7 %)
Промежуточные циторедуктивные операции	193 (49,6 %)
Повторные циторедуктивные операции	138 (35,5 %)
Симптоматические операции	36 (9,2 %)
Всего	389 (100 %)

6–10 курсов химиотерапии, для решения вопроса о прекращении или продолжении лечения. У 12 пациенток подтвердилась полная ремиссия, в 10 из 22 наблюдений был обнаружен рецидив заболевания. У 5 больных во время ревизионного чревосечения были выявлены множественные мелкие (до 1 см в диаметре) метастазы по брюшине тазовых органов, у 4 – наряду с ними наблюдались и более крупные опухолевые массы, которые удалось частично резецировать. Учитывая данные, полученные во время операции, 9 больным была продолжена химиотерапия и одной назначена дистанционная гамма-терапия. Таким образом, у больных, находящихся в состоянии клинической ремиссии после проведенного комбинированного лечения, в каждом третьем наблюдении при выполнении операции «second-look» выявлен продолженный опухолевый рост.

Промежуточные циторедуктивные операции были выполнены 193 (49,6 %) пациенткам после нерадикальной или пробной операции и нескольких курсов химиотерапии. У 87 больных этой группы удалось выполнить радикальный объем оперативного вмешательства.

Вторичные циторедуктивные операции выполнены у 138 (35,5 %) больных РЯ. Из них у 65 – при подозрении на рецидив заболевания после первичного лечения, у 73 – при локальном рецидиве заболевания, возникшем спустя год и более после окончания первичного лечения, с целью удаления основных опухолевых масс и уточнения степени распространения процесса. У 18 из 65 больных, оперированных с подозрением на рецидив, данных о возобновлении роста опухоли не получено, у 47 из 65 – рецидив подтвержден. Повторная циторедуктивная операция предпринималась при явном рецидиве опухоли у 173 больных для уточнения распространения процесса, а при технической доступности – и удаления рецидивных узлов. Полную циторедукцию удалось выполнить в 14,3 % наблюдений, оптимальную и субоптимальную – в 54,3 %.

В подгруппе, включившей 36 (9,2 %) больных, повторные чревосечения были выполнены в связи с хирургической патологией, требующей лапаротомии (кишечная непроходимость на фоне генерализации опухолевого процесса).

При сопоставлении показателей отдаленных результатов лечения у больных, подвергавшихся

(основная группа) и не подвергавшихся повторным операциям (контрольная группа), установлено, что значительно более высокие показатели выживаемости ($p < 0,05$) были отмечены в течение всего периода наблюдений у больных основной группы (рис. 1).

При критическом анализе повторных лапаротомий у больных раком яичников, выполненных за последние 15 лет, следует отметить, что более трети из них носили диагностический характер и могли бы быть выполнены лапароскопическим доступом. Прежде всего, это относится к вмешательствам, выполненным у больных первой и третьей подгрупп (табл. 3).

За последние 2 года применения в клинике лапароскопических операций при лечении онкогинекологических больных показания к выполнению повторных диагностических операций устанавливались лишь в 11 случаях. Приведем 2 наблюдения, подтверждающих необходимость диагностических лапароскопий в определенных клинических ситуациях.

Клинический случай № 1.

Больная П., 63 года. Диагноз: рак яичников IIIb стадии с поражением обеих яичников с канцероматозом брюшины малого таза и метастазами в большой сальник. Выполнена оптимальная циторедуктивная операция в объеме: пангистерэктомия с удалением брюшины Дугласова пространства, оментэктомия. Проведено 6 курсов химиотерапии I-й линии по схеме Таксол + Карбоплатин. Продолжительность ремиссии – 8 мес. В дальнейшем наблюдении зафиксирован рост маркера СА-125

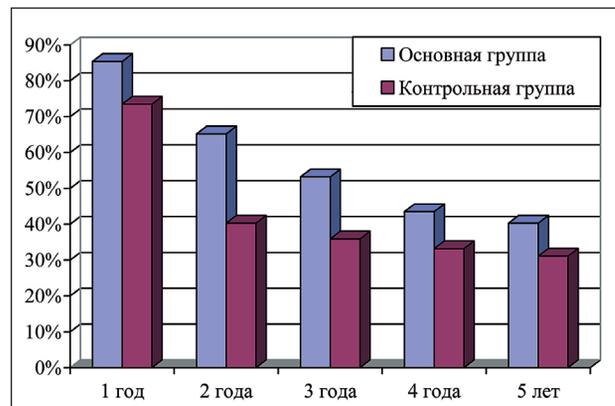


Рис. 1. Показатели 5-летней выживаемости больных раком яичников

до 104 ед/мл. Трижды в течение 4 мес выполнялось УЗИ органов малого таза и брюшной полости, дважды – магнитно-резонансная томография. Патология не выявлялась. На рентгенограммах органов грудной полости – без патологии. При этом продолжался рост маркера СА-125, который к 4-му мес наблюдения достиг 936 ед/мл. Принято решение о диагностической лапароскопии, при которой выявлено увеличение парааортальных и правых наружных подвздошных лимфатических узлов. Произведена конверсионная лапаротомия, поясничная и подвздошная лимфодиссекция. При гистологическом исследовании выявлено метастатическое поражение 4 из 17 удаленных лимфатических узлов. Проведена вторая линия химиотерапии по прежней схеме. После окончания лечения больная на протяжении года находится в состоянии клинической ремиссии.

Этот случай демонстрирует важную роль диагностической лапароскопии в ранней диагностике рецидива заболевания.

Клинический случай № 2.

Больная С., 72 лет, прооперирована в гинекологическом отделении общего профиля по поводу пограничной опухоли яичников III стадии в объеме пангистерэктомии, оментэктомии. В протоколе операции отмечен канцероматоз париетальной брюшины, подтвержденный результатами гистологического исследования. В гинекологическом отделении КНПЦСВМП(о) проведено три курса химиотерапии 1-й линии Карбоплатином, с выраженными явлениями гематологической и нейротоксичности. В связи с отказом пациентки от продолжения химиотерапии принято решение о диагностической лапароскопии для уточнения состояния опухолевого процесса. При ревизии органов брюшной полости обнаружено 6 измененных участков париетальной брюшины 0,5–1 см в диаметре, крайне подозрительных на метастазы

рака яичников, которые были иссечены, при гистологическом исследовании обнаружена фиброзная ткань. В результате выполненного вмешательства подтверждена клиническая ремиссия.

В описанном наблюдении диагностическая лапароскопия и биопсия брюшины позволили избежать продолжения высокотоксичного лечения у пожилой, ослабленной больной.

Заключение

Обобщая опыт выполнения повторных операций, можно сформулировать следующие показания к их выполнению:

- при III–IV стадии в состоянии клинической ремиссии после 6–10 курсов ПХТ для решения вопроса о прекращении или продолжении лечения;
- при любых стадиях с подозрением на рецидив заболевания с учетом данных дополнительных методов исследования;
- на фоне клинической ремиссии после не радикальной по объему первой операции;
- при рецидиве заболевания с целью удаления опухолевых масс и уточнения степени распространения процесса;
- наличие хирургической патологии, требующей лапаротомии (кишечная непроходимость и др.).

Вопросы о показаниях и о сроках проведения повторных хирургических вмешательств должны решаться индивидуально в зависимости от клинической ситуации. В целом ряде случаев повторные хирургические вмешательства могут выполняться лапароскопическим доступом. Диагностические лапароскопии обладают целым рядом неоспоримых преимуществ перед лапаротомиями в отношении течения послеоперационного периода и сроков реабилитации больных. При обнаружении резектабельной опухоли показана конверсия на лапаротомию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуло Е.И., Максимов С.Я., Лившиц М.А., Щербаков А.М. Операция типа «Second-look» и диагностические лапароскопии в комбинированном и комплексном лечении больных раком яичников // Вопросы онкологии. 1998; 44 (2): 205–210.
2. Поддубный Б.К., Губин А.Н., Блюменберг А.Г., Вакурова Е.А. Лапароскопия в диагностике рака яичников и его рецидивов на современном этапе // Тезисы докладов VII Российского онкологического конгресса. М., 2003; 196–197.
3. Ash A.K., Badawy A., Mohammed H., Magos A.L. Laparoscopy and spread of ovarian cancer. Lancet. 1995 Sep 9; 346 (8976): 709–10.
4. Bruce J., Ramshaw M.D. Laparoscopic Surgery for Cancer Patients. CA Cancer J. Clin. 1997; 47: 327–350.
5. Chauvet M.P., Leblanc E., Querleu D. Laparoscopy and ovarian carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol. 2001; XXII (suppl. 2001): 28.
6. Childers J.M., Lang J., Surwit E.A., Hatch K.D. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. Gynecol Oncol. 1995 Oct; 59 (1): 25–33. doi: 10.1006/gyno.1995.1263.
7. Soper J.T., Johnson P., Johnson V., Berchuk A., Clarke-Pearson D.L. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. Obstet Gynecol. 1992 Dec; 80 (6): 949–53.
8. Harter P., du Bois A., Hahmann M., Hasenburger A., Burges A., Loibl S., Gropp M., Huober J., Fink D., Schröder W., Muenstedt K., Schmalfeldt B., Emons G., Pfisterer J., Wollschlaeger K., Meerpohl H.G., Breitbach G.P., Tanner B., Schouli J.; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologis-

che Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol. 2006 Dec; 13 (12): 1702–10. doi: 10.1245/s10434-006-9058-0.

9. Rose P.G., Nerenstone S., Brady M.F., Clarke-Pearson D., Olt G., Rubin S.C., Moore D.H., Small J.M.; Gynecologic Oncology Group. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med. 2004; 351: 2489–2497. doi: 10.1056/NEJMoa041125.

10. Bernard W.S., Christopher P.W. World cancer report 2014. World Health Organization, 2014.

11. Griffiths C.T., Parker L.M., Lee S., Finkler N.J. The effect of residual mass size on response to chemotherapy after surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: long-term results. Int J Gynecol Cancer. 2002 Jul-Aug; 12 (4): 323–31.

12. Selman A.E., Copeland L.J. Surgical management of recurrent cervical cancer. Yonsei Med J. 2002 Dec; 43 (6): 754–62. doi: 10.3349/ymj.2002.43.6.754.

13. Rustin G.J., Van der Burg M.E., Griffin C.L., Guthrie D., Lamont A., Jayson G.C., Kristensen G., Mediola C., Coens C., Qian W., Parmar M.K., Swart A.M.; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial Lancet. 2010 Oct 2; 376 (9747): 1155–63. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61268-8.

Поступила 12.07.16
Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Хаджимба Анжелла Славиковна, врач-онколог онкогинекологического отделения, Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: Khadzhimba@gmail.com.

Автор данной статьи подтвердила отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

INDICATIONS FOR DIAGNOSTIC LAPAROSCOPY IN VARIOUS STAGES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

A.S. Khadzhimba

St-Petersburg Clinical Research Center of specialized kinds of medical care (oncology), Saint-Petersburg, Russia
68 A, Leningradskaya Street, 197758-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: Khadzhimba@gmail.com

Abstract

The experience in performing laparoscopic surgery for ovarian cancer patients was analyzed. Laparoscopic surgery with biopsy is currently the optimal diagnostic technique before starting systemic treatment in patients with advanced ovarian cancer. This procedure allows not only to obtain morphological verification but also to evaluate the extent of ovarian cancer involvement and its respectability. Laparoscopy is preferred over laparotomy because of its minimally invasive nature and shorter healing time, with comparable results in terms of the surgical outcomes and oncological safety.

Key words: ovarian cancer, laparoscopy.

REFERENCES

1. Gulo E.I., Maximov S.Ya., Livshits M.A., Shcherbakov A.M. Second-look surgery and diagnostic laparoscopy in combined modality treatment of ovarian cancer patient. *Questions Oncology*. 1998; 44 (2): 205–210. [in Russian]
2. Poddubny B.K., Gubin A.N., Blyumenberg A.G., Vakurova E.A. Current state of laparoscopy in diagnosis of ovarian cancer and its recurrence. Proceedings of the 7-th All-Russian Cancer Congress. M., 2003; 196–197. [in Russian]
3. Ash A.K., Badawy A., Mohammed H., Magos A.L. Laparoscopy and spread of ovarian cancer. *Lancet*. 1995 Sep 9; 346 (8976): 709–10.
4. Bruce J., Ramshaw M.D. Laparoscopic Surgery for Cancer Patients. *CA Cancer J. Clin.* 1997; 47: 327–350.
5. Chauvet M.P., Leblanc E., Querleu D. Laparoscopy and ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001; XXII (suppl. 2001): 28.
6. Childers J.M., Lang J., Surwit E.A., Hatch K.D. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1995 Oct; 59 (1): 25–33. doi: 10.1006/gyno.1995.1263.
7. Soper J.T., Johnson P., Johnson V., Berchuk A., Clarke-Pearson D.L. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1992 Dec; 80 (6): 949–53.
8. Harter P., du Bois A., Hahmann M., Hasenburg A., Burges A., Loibl S., Gropp M., Huober J., Fink D., Schröder W., Muenstedt K., Schmalfeldt B., Emons G., Pfisterer J., Wollschlaeger K., Meerpohl H.G., Breitbach G.P., Tanner B., Sehouli J.; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*. 2006 Dec; 13 (12): 1702–10. doi: 10.1245/s10434-006-9058-0.
9. Rose P.G., Nerenstone S., Brady M.F., Clarke-Pearson D., Olt G., Rubin S.C., Moore D.H., Small J.M.; Gynecologic Oncology Group. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2489–2497. doi: 10.1056/NEJMoa041125.
10. Bernard W.S., Christopher P.W. World cancer report 2014. World Health Organization. 2014.
11. Griffiths C.T., Parker L.M., Lee S., Finkler N.J. The effect of residual mass size on response to chemotherapy after surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer*. 2002 Jul-Aug; 12 (4): 323–31.
12. Selman A.E., Copeland L.J. Surgical management of recurrent cervical cancer. *Yonsei Med J*. 2002 Dec; 43 (6): 754–62. doi: 10.3349/ymj.2002.43.6.754.
13. Rustin G.J., Van der Burg M.E., Griffin C.L., Guthrie D., Lamont A., Jayson G.C., Kristensen G., Mediola C., Coens C., Qian W., Parmar M.K., Swart A.M.; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376 (9747): 1155–63. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61268-8.

Received 12.07.16
Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHOR

Khadzhimba Anzhella S., physician oncologist of Gynecologic Oncology Department. St-Petersburg Clinical Research Center of specialized kinds of medical care (oncology) (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: Khadzhimba@gmail.com.

Author declare lack of the possible conflicts of interests

МАЛОИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ДЕКОМПРЕССИИ КИШЕЧНИКА ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОМ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

Е.В. Калинин, Э.А. Сулейманов

ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», г. Грозный
364029, г. Грозный, ул. Леонова, 81, e-mail: kalinin.egn@mail.ru

Аннотация

Введение. Больным раком прямой кишки, осложненным кишечной непроходимостью, зачастую выполняют обструктивные операции. Мы решили изучить возможность консервативного разрешения кишечной непроходимости методом эндоскопической реканализации просвета. **Материал и методы.** В исследование были включены 117 больных раком прямой кишки с явлениями кишечной непроходимости. В основной группе (58 пациентов) была выполнена эндоскопическая реканализация просвета, после достижения кишечной декомпрессии больным проводили предоперационную химиолучевую терапию (СОД 40–60 Гр, тегафур 300 мг/м² 1–28-й день), в последующем, через 3–4 нед, планомерно выполняли операцию. В группе контроля (59 больных) лечение начинали с хирургического вмешательства с последующей химиолучевой терапией. **Результаты.** Декомпрессия была успешной у 48 (82,7 %) пациентов основной группы. У 8 (13,8 %) больных получена частичная реканализация, однако это позволило начать химиолучевую терапию. У 2 (3,4 %) пациентов развились осложнения в виде параколического инфильтрата, что потребовало экстренного оперативного вмешательства. Частота сфинктерсохраняющих операций в основной группе составила 82,7 %, в группе контроля – 28,8 % (p<0,001).

Ключевые слова: кишечная непроходимость, рак прямой кишки.

По частоте встречаемости колоректальный рак (КРР) занимает 2–3-е место в мире среди онкологических заболеваний [1]. Одной из непосредственных причин летальности от колоректального рака является толстокишечная непроходимость (ТКН), которая встречается в 68–70 % случаев [2–5]. Летальность после urgentных операций по поводу колоректального рака, осложненного ТКН, в 2–3 раза выше, чем при операциях у больных без нарушения пассажа по толстой кишке. При этом наличие ТКН диктует свои условия, приводя к отклонениям от оптимальной тактики комбинированного лечения, что влечет за собой ухудшение отдаленных результатов. Обычным способом разрешения ТКН является выведение колостомы выше препятствия либо, если это возможно, выведение колостомы с одновременным удалением опухоли [5–7]. В таких случаях больному предстоит еще минимум одно хирургическое вмешательство, направленное на восстановление непрерывности кишечной трубки, причем ряд пациентов не доживают до этапа хирургической реабилитации, в основном из-за прогрессирования основного заболевания.

Кроме того, операция колостомы является калечащим вмешательством, ухудшающим качество жизни. Поэтому разработка мероприятий, позволяющих больным сохранить привычный образ жизни и трудовой деятельности, является актуальной проблемой в лечении КРР. С другой

стороны, общее тяжелое состояние больного вследствие развития патологических изменений, обусловленных ТКН, часто служит причиной отказа в проведении у данной категории больных активного противоопухолевого лечения, что негативно сказывается на показателях отдаленной выживаемости [6–8].

В связи с вышесказанным актуальным является поиск консервативных и малоинвазивных методов, направленных на скорейшее устранение синдрома кишечной недостаточности, проведение полноценного комплексного лечения и выполнение оперативного вмешательства в один этап с восстановлением проходимости кишечной трубки.

Материал и методы

Проанализированы данные 117 больных в возрасте от 45 до 81 года, страдающих раком прямой кишки (T₃₋₄N₀₋₁M₀), осложненным кишечной непроходимостью. Сформированы две группы пациентов (табл. 1): больным основной группы (58 больных, 46 – с частичной, 12 – с острой кишечной непроходимостью) первым этапом под контролем ректоскопа выполнялась эндоскопическая реканализация просвета (ЭРП) с помощью аппарата диатермокоагуляции и конхотома. Таким образом формировали «туннель» диаметром 1,5–2 см. В случае, если выполнить процедуру реканализации не представлялось возможным из-за отсутствия

Таблица 1

Распределение больных по стадиям (классификация TNM 6 изд.)

Стадия рака прямой кишки	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n= 59)
IIA (T ₃ N ₀ M ₀) стадия	24 (41 %)	24 (40,7 %)
IIIB (T ₄ N ₀ M ₀) стадия	22 (37,9 %)	25 (42,4 %)
IIIC (T ₄ N ₁ M ₀) стадия	12 (22 %)	10 (16,9 %)

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от выраженности нарушения кишечного пассажа

Степень толстокишечной непроходимости	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=59)
Частичная ТКН	46 (79,3 %)	47 (79,7 %)
Острая ТКН	12 (20,7 %)	12 (20,3 %)

визуального контроля за просветом кишки, за опухоль под контролем рентгеноскопии заводили J-образный проводник 7–9 Fg и выполняли бужирование просвета с последующей реканализацией. После достижения кишечной декомпрессии больным проводили предоперационную химиолучевую терапию (СОД 40–60 Гр, Тегафур 300 мг/м² 1–28-й день), в последующем через 3–4 нед в плановом порядке выполняли операцию.

В группу контроля включены 59 больных, которым в связи с частичной (n=47) или острой кишечной непроходимостью (n=12) производили ургентные оперативные вмешательства с последующей химиолучевой терапией (СОД 40–60 Гр, Тегафур).

По основным клинико-морфологическим характеристикам, распространенности опухолевого процесса (табл. 1) и степени нарушения кишечного пассажа (табл. 2) сравниваемые группы были сопоставимы. Статистический анализ объемов оказанной оперативной помощи и частоты послеоперационных осложнений был проведен с использованием программного обеспечения StatPlus 2009, а также программы Биостатистика (Томск).

Результаты и обсуждение

При анализе клинических результатов установлено, что у 48 (82,7 %) больных основной группы

после процедуры ЭРП кишечная непроходимость была полностью разрешена. У 8 (13,8 %) больных эффект носил частичный характер, в 2 (3,4 %) случаях купировать кишечную непроходимость не удалось из-за развившихся паравоспалительных осложнений (параколический абсцесс). В итоге 48 пациентам с полным купированием ТКН удалось начать химиолучевую терапию на 5–7-е сут после реканализации, 8 больным с частичной реканализацией этот этап комбинированного лечения был начат через 10–14 дней после ЭРП, 2 пациентам были выполнены экстренные операции в объеме обструктивной резекции прямой кишки и экстирпации прямой кишки по поводу осложнений, развившихся в процессе реканализации просвета прямой кишки.

Через 3–4 нед после окончания химиолучевого лечения больным основной группы были выполнены радикальные оперативные вмешательства. При этом 12 (20,6 %) больным выполнена чрезбрюшинная резекция прямой кишки и сформирована превентивная колостома в связи с интраоперационно выявленным дефектом в аппаратном анастомозе, 10 (17,4 %) пациентам выполнено оперативное вмешательство с удалением опухоли и выведением постоянной стомы, из них экстирпация прямой кишки – в 3 (5,3 %) случаях, обструктивная ре-

Таблица 3

Характеристика объемов оперативных вмешательств у больных раком прямой кишки в сравниваемых группах

Объем оперативных вмешательств	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=59)
Без выведения превентивной стомы, в т.ч.	36 (62,1 %)*	11 (18,6 %)
Первично-восстановительные вмешательства		
– чрезбрюшинная резекция прямой кишки	22 (37,9 %)*	11 (18,6 %)
– брюшно-анальная резекция прямой кишки	14 (24,1 %)*	-
С выведением превентивной стомы (чрезбрюшинная резекция прямой кишки)	12 (20,6 %)	6 (10,2 %)
Операции с выведением постоянной стомы, в т.ч.	10 (17,4 %)*	42 (71,2 %)
– обструктивная резекция прямой кишки	7 (12,1 %)*	25 (42,4 %)
– экстирпация прямой кишки	3 (5,2 %)*	7 (11,9 %)
– трансверзостомия как I этап оперативного лечения	-	10 (16,9 %)

Примечание: * – различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы (p<0,001).

Частота послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Вид осложнений	Основная группа (n=58)	Контрольная группа (n=59)
Несостоятельность швов колоректального, колоанального анастомоза (у больных без превентивной стомы)	1 (1,7 %)	2 (3,4 %)
Стриктура анастомоза	1 (1,7 %)	-
Спаечная кишечная непроходимость	3 (5,2 %)	-
Внутрибрюшной абсцесс	1 (1,7 %)	-
Некроз низведенной кишки	-	1 (1,7 %)
Кровотечение из вен малого таза	-	1 (1,7 %)
Пролапс колостомы	-	1 (1,7 %)
Ректо-вагинальный свищ	-	1 (1,7 %)
Пневмония	-	1 (1,7 %)
Летальный исход	-	1 (1,7 %)
Всего осложнений	6 (10,3 %)	8 (13,6 %)

зекция – в 7 (12,1 %) случаях. Следует отметить, что в 5 (8,6 %) случаях у больных с первично-нерезектабельным процессом, после выполнения эндоскопической реканализации просвета и проведения химиолучевой терапии в 4 (6,9 %) случаях выполнены первично-восстановительные операции – 4 пациентам, в 1 (1,7 %) – радикальное оперативное вмешательство с выведением стомы (табл. 3). У больных контрольной группы в большинстве случаев выполнены обструктивные резекции прямой кишки – в 25 (42,4 %) наблюдениях.

При анализе непосредственных результатов хирургического лечения установлено, что частота послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах составила 10,3 % и 13,6 % ($p > 0,05$) соответственно (табл. 4).

Заключение

Применение у больных раком прямой кишки методики эндоскопической реканализации просвета кишечника при острой и частичной толстокишечной непроходимости в сочетании с использованием энтеро- и колоносорбции позволяет быстро устранить симптоматику синдрома кишечной недостаточности; осуществить в предоперационном периоде полноценную химиолучевую терапию, направленную на уменьшение размеров («downsizing») и глубины инвазии опухоли («downstaging»), а также на снижение риска рецидивов и метастазирования опухоли; облегчить проведение первично-восстановительной операции и течение послеоперационного периода; добиться явного улучшения качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *All cancers* (excluding non-melanoma skin cancer) estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. 2014 [cited 1st April 2015]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. *Vermeer T.A., Orsini R.G., Nieuwenhuijzen G.A., Rutten H.J., Daams F.* Stoma placement in obstructive rectal cancer prior to neo-adjuvant treatment and definitive surgery: A practical guideline. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Feb; 42 (2): 273–80. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.008.
3. *Zhang N., Zhou Z.L., Xie J.L.* Application of transanal ileus tube in acute obstructive left-sided colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Aug 15; 8 (8): 14024–9.
4. *Lin B.Q., Wang R.L., Li Q.X., Chen W., Huang Z.Y.* Investigation of treatment methods in obstructive colorectal cancer. *J BUON.* 2015 May-Jun; 20 (3): 756–61.
5. *Дворецкий С.Ю., Беляев А.М.* Возможности нестандартных подходов к лечению острой толстокишечной непроходимости // Медицинский академический журнал. 2007; 7 (3): 270–1.

6. *Atsushi I., Mitsuyoshi O., Kazuya Y., Syuhei K., Noriyuki K., Masashi M., Akira W., Kentaro S., Nobuyuki K., Natsuko S., Jun W., Yasushi I., Chikara K., Itaru E.* Long-term outcomes and prognostic factors of patients with obstructive colorectal cancer: A multicenter retrospective cohort study. *World J Gastroenterol.* 2016 Jun 14; 22 (22): 5237–45. doi: 10.3748/wjg.v22.i22.5237.

7. *Haraguchi N., Ikeda M., Miyake M., Yamada T., Sakakibara Y., Mita E., Doki Y., Mori M., Sekimoto M.* Colonic stenting as a bridge to surgery for obstructive colorectal cancer: advantages and disadvantages. *Surg Today.* 2016 Nov; 46 (11): 1310–7. doi: 10.1007/s00595-016-1333-5.

8. *Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н.* Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии. *Сибирский онкологический журнал.* 2012. № 6: 5–12.

Поступила 13.07.16
Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калинин Евгений Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 3, Республиканский онкологический диспансер (г. Грозный, Российская Федерация). E-mail: kalinin.egn@mail.ru. SPIN-код: 8450-4865.

Сулейманов Эльхан Абдуллаевич, кандидат медицинских наук, главный врач Республиканского онкологического диспансера, министр здравоохранения Чеченской Республики (г. Грозный, Российская Федерация). E-mail: gburod@bk.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

METHOD OF INTESTINAL DECOMPRESSION IN TREATMENT OF RECTAL CANCER COMPLICATED BY INTESTINAL OBSTRUCTION

E.V. Kalinin, E.A. Suleimanov

Grozny Republican Oncologic Dispensary, Grozny
81 Leonova Street, 364029-Grozny, Russia. E-mail: kalinin.egn@mail.ru

Abstract

Stoma surgery in patients with obstructive rectal cancer is not a rare case. That is why we studied a possibility of conservative treatment with large bowel obstruction (LBO) using the method of endoscopic recanalization. **Material and methods.** We enrolled 117 rectal cancer patients with acute or partial LBO. Fifty-eight patients were treated with endoscopic recanalization of lumen. After achieving intestinal decompression, the patients received preoperative chemoradiotherapy (40–60 Gy, tegafur 300 mg/m², 1–28 days) followed by surgery. The control group consisted of 59 patients who were treated with surgery followed by chemoradiotherapy. **Results.** Decompression was successful in 48 patients (82.7 %). Partial recanalization was observed in 8 patients, but it was not obstacle to perform chemoradiotherapy. Two patients developed complications (paracolic abscess), requiring unplanned emergency surgery. The frequency of sphincter-preserving surgical procedures was 82.6 % in the study group and 28.8 % in the control group, $p < 0.001$. **Conclusion.** The proposed method of intestinal decompression allowed the number of sphincter-sparing surgery to be increased without worsening the disease prognosis.

Key words: rectal cancer, intestinal obstruction, ileus.

REFERENCES

1. *All cancers* (excluding non-melanoma skin cancer) estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. 2014 [cited 1st April 2015]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Vermeer T.A., Orsini R.G., Nieuwenhuijzen G.A., Rutten H.J., Daams F. Stoma placement in obstructive rectal cancer prior to neo-adjuvant treatment and definitive surgery: A practical guideline. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Feb; 42 (2): 273–80. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.008.
3. Zhang N., Zhou Z.L., Xie J.L. Application of transanal ileus tube in acute obstructive left-sided colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Aug 15; 8 (8): 14024–9.
4. Lin B.Q., Wang R.L., Li Q.X., Chen W., Huang Z.Y. Investigation of treatment methods in obstructive colorectal cancer. *J BUON*. 2015 May–Jun; 20(3): 756–61.
5. Dvoretzky S.Yu., Belyaev A.M. Non-standard approaches to the treatment of acute large bowel obstruction. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2007. 7 (3): 270–271. [in Russian]
6. Atsushi I., Mitsuyoshi O., Kazuya Y., Syuhei K., Noriyuki K., Masashi M., Akira W., Kentaro S., Nobuyuki K., Natsuko S., Jun W., Yasushi I., Chikara K., Itaru E. Long-term outcomes and prognostic factors of patients with obstructive colorectal cancer: A multicenter retrospective cohort study. *World J Gastroenterol*. 2016 Jun 14; 22 (22): 5237–45. doi: 10.3748/wjg.v22.i22.5237.
7. Haraguchi N., Ikeda M., Miyake M., Yamada T., Sakakibara Y., Mita E., Doki Y., Mori M., Sekimoto M. Colonic stenting as a bridge to surgery for obstructive colorectal cancer: advantages and disadvantages. *Surg Today*. 2016 Nov; 46 (11): 1310–7. doi: 10.1007/s00595-016-1333-5.
8. Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Samstov E.N. Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemotherapy for rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012. 6: 5–12. [in Russian]

Received 13.07.16
Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Kalinin Evgeny V., MD, PhD, Head of Surgery Department, Republic Oncology Dispensary (Grozny, Russian Federation). E-mail: kalinin.egn@mail.ru. SPIN-code: 8450-4865.

Suleimanov El'khan A., MD, PhD, Head Physician, Republic Oncology Dispensary, Health Minister of the Chechen Republic (Grozny, Russian Federation). E-mail: gburod@bk.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-6-70-78
УДК: 616.329-006.6:577.2

МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ КАК МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ОШИБОЧНО СПАРЕННЫХ НУКЛЕОТИДОВ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА

**О.И. Кит, Д.И. Водолажский, Е.Н. Колесников, Н.Н. Тимошкина,
И.Ю. Ефимова**

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону
344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63, e-mail: 9889966451i@gmail.com

Аннотация

Рак пищевода (РП) является агрессивной по течению и прогнозу злокачественной эпителиальной опухолью. Аденокарцинома и плоскоклеточный рак относятся к наиболее распространенным гистотипам злокачественных новообразований пищевода с постоянной тенденцией к увеличению роста заболеваемости. Существующая система оценки риска развития онкопатологии с помощью эндоскопической биопсии, оставаясь общепризнанным «золотым стандартом» диагностики, приводит как к ложноположительным, так и ложноотрицательным результатам и поэтому нуждается в дополнительных методах предиктивной диагностики и выявления фундаментальных механизмов онкотрансформации тканей. Молекулярные события, которые контролируют процессы малигнизации тканей пищевода, не полностью ясны, однако описаны несколько гистологических и одновременно генетических изменений, характерных для аденокарциномы и плоскоклеточного рака пищевода: aberrантные метилирование и копийность ДНК, изменение стабильности ДНК, её экспрессии и т. п. В настоящем обзоре обобщены исследования, направленные на изучение нестабильности генома клеток (микросателлитной нестабильности, MSI), трансформированных в опухолевые. Рассмотрены механизмы взаимодействия между комплексом мисматч-репарации и микро-РНК, NGS исследования микросателлитной нестабильности при раке пищевода. Последние достижения геномных и молекулярных исследований MSI+ раков могут успешно дополнить гистологический анализ на уровне предиктивной диагностики и помочь в разработке новых терапевтических подходов к лечению.

Ключевые слова: аденокарцинома, плоскоклеточный рак пищевода, микросателлитная нестабильность.

Рак пищевода (РП) является агрессивной по течению и прогнозу злокачественной эпителиальной опухолью, он составляет 80–90 % всех заболеваний пищевода [1]. По тяжести течения и неудовлетворительным результатам лечения данное заболевание занимает особое место среди злокачественных новообразований (ЗНО) других локализаций.

Эпидемиология рака пищевода

Устойчивое снижение смертности от основных злокачественных новообразований (рак легких, толстой кишки, предстательной железы у мужчин и рак молочной железы у женщин) привело к общему снижению летальности, обусловленной ЗНО [2]. В противоположность этой позитивной тенденции заболеваемость раком пищевода имеет тенденцию

к повышению: в 2014 г. в России зарегистрировано 5 973 случая рака пищевода, что на 3,8 % больше по сравнению с 2004 г. [3]. Аденокарцинома (esophageal adenocarcinoma – EAC) вместе с плоскоклеточным раком пищевода (esophageal squamous cell carcinoma – ESCC) занимают 8-е место в мире по распространенности и 6-е место среди причин смертности от онкологических заболеваний [2]. В мире ежегодно регистрируется около 480 тыс. новых случаев этого заболевания, при этом смертность составляет 400 тыс. случаев в год [4]. В России РП в структуре заболеваемости среди всех злокачественных новообразований находится на 14-м месте, в структуре смертности – на 7-м. Рак пищевода примерно в 3 раза чаще встречается у мужчин и входит в пятерку наиболее частых причин смерти среди онкологических больных [5].

Гистологические варианты рака пищевода

ESCC и EAC – наиболее часто встречающиеся гистотипы рака пищевода, которые различаются по важным клиническим и биохимическим признакам. Как полагают, ESCC развивается из гиперпролиферирующего эпителия или эпителиальной дисплазии, которая прогрессирует от низкой и средней дисплазии к эпителиальной дисплазии высокой степени и последующему инвазивному раку. К предопухолевым заболеваниям относятся: синдром Пламмера – Винсона; ожоговые стриктуры пищевода; ахалазия пищевода; пищевод Барретта; дивертикул пищевода; осложнения гастроэзофагеального рефлюкса; папилломавирусная инфекция; тилоз, или кератодермия. Большинству случаев EAC предшествует предзлокачественное состояние, именуемое пищеводом Барретта (Barrett's esophagus – BE), которое характеризуется замещением нормального многослойного плоского эпителия на метапластический цилиндрический эпителий. Пищевод Барретта считается успешной адаптацией дистального отдела пищевода в ответ на хроническое воздействие гастроэзофагеального рефлюкса (Gastroesophageal reflux disease – GERD) [6]. Как правило, последующее направленное развитие от дисплазии низкой степени к дисплазии высокой степени может привести к инвазивному EAC. Такая последовательность событий сопряжена с генетическими и эпигенетическими изменениями, регистрация которых методами молекулярной биологии помогает как в определении механизмов патогенеза рака, так и в разработке биомаркеров диагностики и стратификации риска, прогноза и предсказания ответа на химио- и таргетную терапию [7, 8].

Диагностика

У большинства больных (около 60 %) РП опухоль диагностируется на поздних стадиях, когда радикальный метод лечения (радикальная операция) не может быть применен. Не разработаны вопросы скрининга и ранней диагностики РП. Однако их изучение позволит увеличить количество больных, подлежащих радикальному лечению, а также повысить его эффективность.

Для обнаружения патологических изменений, ведущих к развитию EAC, наиболее распространенному типу рака пищевода в европейской и североамериканской популяциях, современная клиническая практика предлагает эндоскопическое обследование больных высокого риска (GERD), при котором дается оценка степени дисплазии в биопсийном материале. Однако многие данные свидетельствуют о несовершенной классификации дисплазии как меры оценки риска рака. Несмотря на масштабность усилий, более 80 % случаев EAC идентифицируют без предварительного диагноза BE или GERD. С другой стороны, у большей части пациентов, прошедших скрининг, EAC не разовьет-

ся [9]. Таким образом, современная методология скрининга весьма ограничена для идентификации пациентов с высоким риском РП и дифференциации болезни с высоким риском малигнизации.

Хотя молекулярные события, которые контролируют процессы малигнизации тканей пищевода, не полностью ясны, описаны несколько гистологических и одновременно генетических изменений, характерных для ESCC и EAC: aberrантные метилирование и копийность ДНК, изменение стабильности ДНК, её экспрессии и т. п. Эти изменения могут успешно дополнить гистологический анализ на уровне предиктивной диагностики. Поэтому назрела необходимость в разработке молекулярных биомаркеров, и исследования в этой области интенсифицируются [10].

На пути от дисплазии к раку клетки приобретают способность самодостаточного роста, уклонения от апоптоза, бесконтрольного размножения, стимулирования ангиогенеза, вторжения в подстилающий эпителий и метастазированию. Эти события сопровождаются гистологическими изменениями в архитектуре ткани, нестабильностью генома, изменением микроокружения опухоли и иммунного ответа и могут быть зафиксированы методами молекулярной биологии в образцах тканей и/или жидкостях организма. Данный обзор посвящен исследованиям, направленным на изучение нестабильности генома клеток, трансформированных в опухолевые.

Микросателлитная нестабильность (MSI)

В ряде случаев признаком инициации опухолевого процесса может служить микросателлитная нестабильность. Нестабильность микросателлитных последовательностей является следствием повышенной частоты возникновения мутаций в геноме. Особенностью микросателлитов (участки ДНК, состоящие из коротких повторов, длиной от 1 до 6 пар нуклеотидов, разбросанные по всему геному) является высокий уровень индивидуальных вариаций. Изменения в микросателлитных последовательностях клеток опухолей, сопровождающиеся делециями или инсерциями одного или нескольких повторов, были названы «микросателлитной нестабильностью» (МН) [11]. Анализ высокополиморфных микросателлитных локусов не только дает информацию о МН, но и позволяет выявлять делецию нормальных аллелей генов-супрессоров в опухолевых клетках. При этом изменение длины микросателлитных последовательностей в результате делеции или инсерции нескольких нуклеотидов выражается в появлении в опухолевых клетках дополнительных аллелей микросателлитов, которые отличаются по длине от аллелей в нормальных тканях того же пациента. Если в исследуемой опухоли определяется высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H), т. е. повреждено более 30 % исследуемых

микросателлитов, то опухоль имеет RER+ фенотип (replication error-positive phenotype), следовательно, в ДНК ее клеток накопились сотни и тысячи мутаций в микросателлитных последовательностях. В случае изменения длины менее 30 % маркеров было предложено использовать термин «низкий уровень микросателлитной нестабильности» (MSI-L).

Микросателлитную нестабильность принято рассматривать как результат нарушения системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (mismatch repair – MMR). Наличие MSI – фенотипическое доказательство разрегулированности функций системы MMR. Присутствующая в разных типах рака MSI была определена и в клетках рака пищевода, однако показатели частоты MSI различаются в широком диапазоне [4, 12–16], возможно, из-за высокого уровня ЛОН (потери гетерозиготности), характеризующего канцерогенез этой локализации или в силу специфики каждой из выборок: гендерные, возрастные отличия, этнические различия пациентов; различные гистотипы опухолей, различное содержание опухолевых клеток в исследуемых образцах.

Нестабильность в повторяющихся последовательностях была обнаружена в кодирующих областях связанных генов, ответственных за процессы малигнизации: *TGFBR2*, *IGF1R*, *BAX*, *E2F4*. В связи с этим можно предположить, что MSI, ассоциированная с мутациями в MMR генах, играет исключительно важную роль в канцерогенезе [7, 11, 15, 18, 19].

Исследование связи индукции MSI при раке пищевода с потерей экспрессии одного из белков репарации ошибочно спаренных нуклеотидов – *MSH2*, не выявило значимых корреляций, однако показало статистически значимую ассоциацию MSI с потерей аллелей в регионе «ломкости 3 хромосомы» *FHIT/FRA3B* ($p < 0,05$). Выявленные MSI и утрата аллелей в критичном участке хромосомы – стохастические события в ряду геномной нестабильности опухоли, а *MSH2*-ассоциированная утрата mismatch-репарации не является главной причиной MSI [20]. В работе M. Vasavi et al. [19] получены более оптимистичные результаты. Была использована панель из 5 маркеров, расположенных вблизи генов, играющих важную роль в канцерогенезе пищевода (D3S1313, D9S171, D17S250, BAT25, BAT RII). В исследование вошли случаи рака пищевода (аденокарцинома, $n=5$, плоскоклеточный рак, $n=45$), предраковых состояний (дисплазия, $n=13$), рефлюкса ($n=9$) и эзофагита ($n=13$), условно здоровый контроль ($n=13$). MSI была выявлена для 42 % (21/50) случаев рака пищевода и для 15,4 % (2/13) случаев предракового состояния. В 85,7 % случаев рак пищевода с MSI и в 1 случае предракового состояния наблюдалось одновременно и гиперметилование промотора *MLH1* – гена MMR. Необходимо отметить, что не все исследованные 5 микросателлитных маркеров были показательны:

только по BAT25 и D3S1313 локусам была определена MSI, коррелировавшая с метилированием промоторного участка гена *MLH1*.

Используя набор из 7 микросателлитных маркеров (D2S123, D3S1616, D3S1300, D5S346, D17S787, D18S58 и BATRII), J.C. Cai et al. заключили [21], что уровни MSI и ЛОН увеличиваются в ряду нормальная ткань – дисплазия – аденокарцинома пищевода ($n=18$). В этой работе также были выделены три из семи использованных локусов (D3S1616, D5S346 и D3S123) как наиболее перспективные биомаркеры для прогноза прогрессирования заболевания.

В исследовании, проведенном Y. Kagawa et al. [13], наблюдался довольно высокий уровень MSI при раке пищевода. Авторы изучили 41 случай рака пищевода и 44 дисплазии пищевода с использованием семи микросателлитных маркеров, MSI была представлена в 42 % случаев (17/41). Показано, что при опухолях, имевших микросателлитную стабильность, чаще возникали рецидивы и наблюдалось метастазирование в регионарные лимфатические узлы. Эти опухоли имели худший прогноз по сравнению с микросателлитно нестабильными РП. При анализе дисплазий MSI была зарегистрирована в 26 (59 %) случаях. Причем в 78 % MSI была зафиксирована в дисплазиях, имевших мутаторный фенотип, и в 29 % – в дисплазиях немутаторного фенотипа. Несмотря на то, что значимость MSI при раке пищевода была недостаточно ясна, авторы предположили, что MSI возникает на ранней стадии канцерогенеза.

Исследование более многочисленной группы пациентов с диагностированной ВЕ-ассоциированной аденокарциномой пищевода ($n=76$) продемонстрировало редкость событий MSI при РП этого подтипа – 6,6 %, хотя и сами опухоли с MSI-H гистологически были гетерогенны [12]. Авторами отмечена корреляция MSI-H с потерей экспрессии белка *MLH1*, причем в 4 из 5 случаев, очевидно, репрессия *MLH1* была связана с гиперметилованием промотора соответствующего гена. Выявленные ассоциации позволили провести параллель с MSI-H при колоректальном раке, которая связана с отсутствием эффекта на терапию 5-фторурацилом. По мнению авторов, дальнейшие исследования могли бы показать важность определения MSI в ВЕ-ассоциированных аденокарциномах пищевода для коррекции стратегии терапии, несмотря на редкость проявления MSI.

Исследование микросателлитной нестабильности при аденокарциноме пищевода было проведено с использованием панели из 15 локусов: D2S123, D10S197, D2S119, D11S904, D2S147, D3S1764, D7S1830, D7S1805, D2S434, D9S299, BAT25, BAT26, D5S346, D17S250, и TGF-beta-RII [22]. Шесть маркеров были выбраны в соответствии с международными критериями для оценки MSI при колоректальном раке (D2S123, BAT25, BAT26,

D5S346, D17S250 и TGF-beta-RII) [23]; четыре маркера, использованные в первоначальном исследовании Мельцер и показавшие высокий уровень MSH при аденокарциноме пищевода (D10S197, D2S119, D11S904, D26147) [24]; и пять маркеров, имевших высокую частоту MSI-L, согласно исследованию Gleeson (D3S1764, D7S1830, D7S1805, D2S434, D9S299) [18]. Было исследовано 27 первичных аденокарцином, которые соответствовали строгим клинико-морфологическим критериям: 9 (33 %) образцов были стабильны по всем микросателлитным локусам, 18 (67 %) показали низкую микросателлитную нестабильность (1–5 локусов нестабильны). Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало экспрессию MMR белков (как MLH1, так и MSH2) в 21 (78 %) случае. Ассоциаций между MSI и иммуногистохимической экспрессией MLH1, MSH2, изменениями p53 или MBD4, степенью дифференцировки опухоли, стадией, выживаемостью пациентов выявлено не было. Обнаруженный низкий уровень микросателлитной нестабильности в данном исследовании объясняется наличием неотъемлемого в большинстве опухолей базового уровня нестабильности и потенциально повышенной чувствительности к мутациям в ходе канцерогенеза пищевода.

Редким событием была микросателлитная нестабильность у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода – в среднем 6 % (n=100) для азиатской популяции. Изменения по локусам не превышали 2 п.н. и не для всех маркеров. С другой стороны, частота LOH по микросателлитным локусам при данной патологии была высокой, достигая 50 % для японцев и 70 % для китайцев [25]. Позже в работе T. Kuwabara et al. [26] было показано отсутствие значимых изменений по 4 использованным микросателлитным локусам (D1S191, D17S858, D18S58 и D18S61) в 30 опухолях, гистологически идентифицированных как плоскоклеточный рак пищевода.

Изучение изменений в генах MMR и их клинического влияния на плоскоклеточный рак пищевода в зоне высокой заболеваемости (Южная Африка) выявило очень низкую частоту нестабильности микросателлитных маркеров (в 5 % случаев) и отсутствие значимой корреляции между клинико-патологическими и молекулярными данными [24]. Тем не менее изменения маркера D2S123 были более характерны для умеренно- и низкодифференцированных опухолей, чем для высококодифференцированных РП (p=0,033).

Другой подход к определению MSI в плоскоклеточном раке пищевода осуществили Y. Matsumoto et al. [14], которые исследовали MSI в сочетании с клинико-патологическими особенностями 62 двойных парафинизированных образцов: ESCC и условно здоровых тканей, применив 10 микросателлитных маркеров для 17q24-25 области. Среди 62 случаев ESCC 38 (61,3 %) пациентов характеризовались MSS (микросателлитная стабильность),

19 (30,6 %) – MSI-L (низкий уровень MSI; <30 % исследуемых маркеров нестабильны) и 5 (8,1 %) случаев – MSI-H (высокий уровень MSI; >30 % маркеров нестабильны). Статус MSI не был связан с метастазированием в лимфатические узлы или гистологическим типом рака, а также с прогнозом развития заболевания. Тем не менее была показана ассоциация глубины инвазии рака со статусом MSS и уровнем MSI-L. Дифференцированное определение изменений микросателлитных маркеров позволило идентифицировать у трети пациентов с ESCC MSI-L, кроме того, MSI-L обратно пропорционально коррелировала с глубиной инвазии (T1/T2 по сравнению с T3/4, p=0,0007).

Несколько иной подход для оценки MSI и LOH продемонстрировали Y.C. Cai et al. [27], исследовав 34 двойные пробы ESCC с соседним нормальным эпителием, 30 образцов биопсий с помощью 38 микросателлитных маркеров. Авторы сформировали панель из выбранных микросателлитных маркеров таким образом, что половина их была ассоциирована с опухолевыми супрессорами. В результате большинство исследованных микросателлитных маркеров демонстрировали микросателлитную нестабильность в менее чем 30 % образцов, за исключением D9S942 и Bat26 маркеров, по которым частота MSI составила 32 и 41 % соответственно. Одновременно более 40 % образцов опухоли продемонстрировали потерю гетерозиготности (LOH), по крайней мере в одном из восьми маркеров, что, очевидно, и определяет регистрируемый уровень MSI.

Альтернативно первичным опухолям пищевода в случае множественных первичных карцином, включающих рак пищевода (ЕСОРС), была зарегистрирована статистически большая частота MSI – 44,1 % (p<0,01). Кроме этого, авторы показали, что 12 из 15 MSI-H опухолей (80,0 %) теряли экспрессию одного из ферментов репарации – либо *MLH1*, либо *MSH2*. Снижение экспрессии *MLH1* в 6 из 9 опухолей (66,7 %) сопровождалось гиперметилированием промотора *MLH1*. На основании этих данных авторы заключили, что, по крайней мере, в отношении ЕСОРС канцерогенез тесно связан с MSI путем, включающим дефицит белков mismatch-репарации [28].

Группа ученых во главе с N. Uchida [16] провела анализ микросателлитной нестабильности in vitro. Для этого были использованы 22 клеточные линии рака пищевода. Проведенный анализ 9 специфических локусов (D7S1794, D2S119, D2S123, D10S197, BAT26, D3S659, D3S966, D3S1038 и D3S1317) показал снижение активности генов MMR лишь в трех клеточных линиях. Однако каких-либо мутаций *MSH2*, *MSH3* и *MSH6* генов в этих линиях клеток найдено не было. Кроме того, при использовании антител против пяти белков (hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS2 и hMLH1) было обнаружено отсутствие каких-либо изменений их экспрессии.

NGS исследования

Технология NGS-секвенирования (Next Generation Sequencing) используется для скрининговых исследований генома для обнаружения новых маркеров, обладающих большой прогностической ценностью при онкологических исследованиях. Данные, полученные в результате полногеномного секвенирования, могут повысить качество профилактики, диагностики и лечения ЗНО. Существует ряд исследований, в которых обнаружены различные изменения в злокачественных опухолях как с микросателлитной нестабильностью, так и без нее.

I.Y. Chong et al. [29] провели массивное параллельное секвенирование ДНК для определения геномного ландшафта узловой аденокарциномы пищевода. Микросателлитная нестабильность наблюдалась в опухолях, имевших повышенное количество соматических мутаций. Было определено 117 генов, имевших прогнозируемые генетические повреждения более чем в одной опухоли. Потенциально значимые мутации были обнаружены в 67 генах, включая *CR2*, *HGF*, *FGFR4* и *ESRRB*. В микросателлитно-стабильных аденокарциномах пищевода были обнаружены 29 генов, несущих соматические мутации и изменение копийности. Известно, что эти гены имеют схожие повреждения и в других опухолях с похожими прогнозируемыми последствиями. При сравнении с мутационным профилем при раке желудка 49 % (57/117) генов, имевших абберации, оказались уникальными для аденокарциномы пищевода. *TP53*, *SYNE1* и *ARID1A* – одни из наиболее часто мутирующих генов при аденокарциноме пищевода. Авторы определили соматические мутации в терапевтически значимых генах (*ERBB2*, *JAK1*, *IGFR1*, *NTRK3*, *KDR* и *MAPK6*), которые могут быть использованы в качестве мишеней для таргетной терапии.

В исследовании A.M. Dulak et al. [22] было обнаружено, что более высокая частота мутаций присутствовала в опухолях, имевших микросателлитную нестабильность. В MSI-позитивных опухолях обнаружены мутации в генах *MSH6* и *MSH3*. При анализе всей выборки аденокарцином пищевода наблюдались мутации в 8 331 гене, из которых 3 639 мутировали в двух или более образцах. При статистическом анализе было отобрано 26 ключевых генов, наиболее значимыми из которых оказались *TP53* и *CDKN2A*.

На основании трех масштабных NGS исследований при ESCC были определены наиболее значимые гены, мутировавшие при раке пищевода. Это *PIK3CA*, *TNN*, *NOTCH1*, *SYNE1*, *FAT1*, *XIRP2*, *LRP1B*, *CSMD3*, *MUC16*, *KMT2D*, *NAH5*, *EP300*, *TP53*. NGS исследования подтвердили, что *TP53* – наиболее часто мутирующий ген при ESCC с частотой проявления более 50 %. Установлено, что изменения в гене *TP53* относятся к ранним событиям канцерогенеза при плоскоклеточном

раке пищевода и связаны с прогрессированием заболевания и неблагоприятным исходом [30]. В настоящее время проводятся клинические испытания таргетной терапии при потере функции *TP53*. Некоторые исследователи предполагают, что пациенты, несущие мутацию в гене *TP53*, будут иметь хороший ответ на терапию ингибиторами ангиогенеза [30].

Таким образом, эксперименты с использованием платформы NGS дают возможность эффективно определить гены, являющиеся потенциальными терапевтическими мишенями, и некоторые потенциальные таргетные препараты, включая моноклональные антитела и малые молекулы ингибиторов тирозинкиназ, которые были изучены в качестве моно- и комплексной терапии микросателлитно нестабильных раков [31]. Лечение MSI+ раков может быть более эффективным при применении таргетной терапии, основанной на данных о молекулярных повреждениях в конкретной опухоли. Кроме того, возможно использование комбинации синергических противоопухолевых препаратов, одновременно подавляющих несколько регуляторных путей [32].

МикроРНК и MMR

В настоящее время появляется все больше данных о взаимодействии между комплексом мисматч-репарации и микроРНК (miRNA) в патогенезе MSI-положительного рака. МикроРНК представляют собой малые, некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и играют важную роль во многих биологических клеточных процессах [33]. Новый механизм развития MSI заключается в гиперэкспрессии miR-155 или miR-21. Было показано, что микроРНК miR-155 и miR-21 подавляют экспрессию генов MMR. Микросателлитная нестабильность увеличивает возможность приобретения добавочных повреждений генов, значимых для канцерогенеза. Данные гены вовлечены в различные клеточные функции, включая репарацию ДНК (*MSH3* и *MSH6*), сигнальные пути клетки (*TGFBR2* и *ACV2A*), апоптоз (*BAX*), эпигенетическую регуляцию (*HDAC2* and *ARID1A*) и процессинг miRNA (*TARBP2* и *XPO5*). Также MSI+ опухоли, по имеющимся сведениям, демонстрируют фенотип мутировавшей структуры miRNA. Причинами абберантных паттернов экспрессии микроРНК служат изменение копийности, подавление транскрипции онкогенными и другими факторами, повреждение посттранскрипционной регуляции микроРНК, генетические мутации либо транскрипционное замолкание, ассоциированное с гиперметилением промотора с CpG островами. Накопленные данные подтверждают роль микроРНК в патогенезе микросателлитно нестабильных опухолей [34, 35]. Многочисленные микроРНК с разнообразными биологическими функциями коррелируют

с клинико-патологическими характеристиками и/или прогнозом в MSI+ раках. Например, высокая экспрессия miR-31-5p была ассоциирована с *BRAF* и *KRAS* мутациями и проксимальной локализацией опухолей. Предположительно miR-31-5p является ключевой молекулой в зубчатом пути развития KRP [15].

Профили экспрессии микроРНК при раке характеризуются и определяются глобальным подавлением зрелой микроРНК. Таким образом, ослабление путей регуляции микроРНК может служить мишенью генетических и/или эпигенетических нарушений при раке. S.A. Melo et al. [36] обнаружили усекающую гетерозиготную мутацию в *TARBP2* в MSI+ линиях раковых клеток и в первичных спорадических и наследственных гастро-интестинальных раках. Согласно результатам данного исследования, мутация в гене *TARBP2* вызывает снижение экспрессии TRBP белка, что приводит к нарушению процессинга микроРНК и усилению клеточной трансформации. Дефицит TRBP белка был связан с вторичным нарушением транскрипционной активности гена *DICER1*, ведущей к дестабилизации *DICER1* белка. Таким образом, мутации в гене *TARBP2* могут объяснить глобальное подавление синтеза микроРНК в подгруппе MSI+ раков. Введение TRBP восстанавливало эффективную продукцию микроРНК и подавляло рост раковых клеток, что может служить новой терапевтической стратегией в лечении рака [34].

Заключение

Система MMR препятствует ошибочному спариванию нуклеотидов и отсутствию компле-

ментарности нитей ДНК, которые возникают при ошибочной репликации и/или рекомбинации [24]. Повторяющиеся последовательности, такие как микросателлиты, особенно склонны к «проскальзыванию» полимеразы и, следовательно, не соответствуют нитей ДНК. В случае, когда данные ошибки остаются неисправленными, мутации сохраняются и в последующих репликациях в виде вставки либо делеции одной (либо нескольких) из последовательностей [36].

Большинство исследований, предпринятых для определения MSI в опухолях пищевода разных подтипов, выявляли частоту MSI в широком диапазоне, используя разные наборы микросателлитных локусов и относительно небольшие выборки пациентов. Очевидно, для определения роли микросателлитной нестабильности в канцерогенезе пищевода необходимы дальнейшие работы на более представительных выборках, а также тщательный предварительный подбор и стандартизация используемых микросателлитных маркеров.

Последние достижения геномных и молекулярных исследований MSI+ раков привели к разработке новых диагностических и терапевтических стратегий в клинической практике. Кроме того, клинико-патологические, генетические, эпигенетические, прогностические и терапевтические характеристики MSI+ раков становятся все более понятными. Дальнейшее изучение проблемы также требует более глубокого понимания процессов MSI+ канцерогенеза, что позволит разработать новые диагностические и терапевтические подходы к ведению MSI+ раков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Couch G., Redman J.E., Wernisch L., Newton R., Malhotra S., Dawsey S.M., Lao-Siriex P., Fitzgerald R.C. The Discovery and Validation of Biomarkers for the Diagnosis of Esophageal Squamous Dysplasia and Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016 Jul; 9 (7): 558–66. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0379.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. CA: Cancer J. Clin. 2012; 62 (1): 10–29.
3. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)* / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 250 с.
4. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of world wide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15; 127 (12): 2893–917. doi: 10.1002/ijc.25516.
5. Peto R. The causes of cancer. *ECCO*. 1999; 446: 125.
6. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug; 101 (8): 1900–20. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
7. Кит О.И., Водолажский Д.И. Молекулярная биология колоректального рака в клинической практике. *Молекулярная биология*. 2015; 49 (4): 531–542.
8. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Черынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2014; 2: 46–55.
9. Reid B.J., Li X., Galipeau P.C., Vaughan T.L. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. *Nat Rev Cancer*. 2010 Feb; 10 (2): 87–101. doi: 10.1038/nrc2773.
10. Dulak A.M., Stojanov P., Peng S., Lawrence M.S., Fox C., Stewart C., Bandla S., Imamura Y., Schumacher S.E., Shefler E., McKenna A., Carter S.L., Cibulskis K., Sivachenko A., Saksena G., Voet D., Ramos A.H., Auclair D., Thompson K., Sougnez C., Onofrio R.C., Guiducci C., Beroukhi R., Zhou Z., Lin L., Lin J., Reddy R., Chang A., Landrenau R., Pennathur A., Ogino S., Luketich J.D., Golub T.R., Gabriel S.B., Lander E.S., Beer D.G., Godfrey T.E., Getz G., Bass A.J. Exome and whole genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver event sand mutational complexity. *Nat Genet*. 2013 May; 45 (5): 478–86.
11. Kim M.S., Kim S.S., Ahn C.H., Yoo N.J., Lee S.H. Frame shift mutations of Wnt pathway genes AXIN2 and TCF7L2 in gastric carcinomas with high microsatellite instability. *Hum Pathol*. 2009 Jan; 40 (1): 58–64. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.006.
12. Farris A.B., Demicco E.G., Le L.P., Finberg K.E., Miller J., Mandal R., Fukuoka J., Cohen C., Gaisert H.A., Zuberberg L.R., Lauwers G.Y., Iafrate A.J., Mino-Kenudson M. Clinicopathologic and molecular profiles of microsatellite unstable Barrett Esophagus-associated adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2011 May; 35 (5): 647–55. doi: 10.1097/PAS.0b013e31820f18a2.
13. Kagawa Y., Yoshida K., Hirai T., Toge T., Yokozaki H., Yasui W., Tahara E. Microsatellite instability in squamous cell carcinomas and dysplasias of the esophagus. *Anticancer Res*. 2000 Jan-Feb; 20 (1A): 213–7.
14. Matsumoto Y., Nagasaka T., Kambara T., Hoshizima N., Murakami J., Sasamoto H., Hosokawa M., Naomoto Y., Iozaki H., Shimizu K., Tanaka N., Matsubara N. Microsatellite instability and clinicopathological features in esophageal squamous cell cancer. *Oncol Rep*. 2007 Nov; 18 (5): 1123–7.
15. Noshi K., Igarashi H., Nojima M., Ito M., Maruyama R., Yoshii S., Naito T., Sukawa Y., Mikami M., Sumioka W., Yamamoto E., Kurokawa S., Adachi Y., Takahashi H., Okuda H., Kusumi T., Hosokawa M., Fujita M., Hasegawa T., Okita K., Hirata K., Suzuki H., Yamamoto H., Shinomura Y. Association of microRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway. *Carcinogenesis*. 2014 Apr; 35 (4): 776–83. doi: 10.1093/carcin/bgt374.

16. Uchida N., Kumimoto H., Nishizawa K., Tokumasu S., Harada H., Shimada Y., Ishizaki K. Mismatch repair and microsatellite instability in esophageal cancer cells. *Int J Cancer*. 2001 Mar 1; 91 (5): 687–91.
17. Buza N., Ziai J., Hui P. Mismatch repair deficiency testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016; 16(5): 591–604. doi: 10.1586/14737159.2016.1156533.
18. Gleeson C.M., Sloan J.M., McGuigan J.A., Ritchie A.J., Weber J.L., Russell S.H.E. Ubiquitous somatic alterations at microsatellite alleles occur infrequently in Barrett's-associated esophageal adenocarcinomas. *Cancer Res*. 1996 Jan 15; 56 (2): 259–63.
19. Vasavi M., Kiran V., Ravishankar B., Prabhakar B., Ahuja Y.R., Hasan Q. Microsatellite instability analysis and its correlation with hMLH1 repair gene hypermethylation status in esophageal pathologies including cancers. *Cancer Biomark*. 2010; 7 (1): 1–10. doi: 10.3233/CBM-2010-0135.
20. Mimori K., Inoue H., Shiraiishi T., Matsuyama A. Mafune K., Tanaka Y., Mori M. Microsatellite instability is often observed in esophageal carcinoma patients with allelic loss in the FHIT/FRA3B locus. *Oncology*. 2003; 64 (3): 275–9. doi: 69317.
21. Cai J.C., Liu D., Liu K.H., Zhang H.P., Zhong S., Xia N.S. Microsatellite alterations in phenotypically normal esophageal squamous epithelium and metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 7; 14 (25): 4070–6.
22. Dulak A.M., Schumacher S.E., van Lieshout J., Imamura Y., Fox C., Shim B., Ramos A.H., Saksena G., Baca S.C., Baselga J., Tabernero J., Barretina J., Enginger P.C., Corso G., Roviello F., Lin L., Bandla S., Luketich J.D., Pennathur A., Meyerson M., Ogino S., Shivasani R.A., Beer D.G., Godfrey T.E., Beroukhi R., Bass A.J. Gastrointestinal adenocarcinomas of the esophagus, stomach, and colon exhibit distinct patterns of genome instability and oncogenesis. *Cancer Res*. 2012 Sep 1; 72 (17): 4383–93.
23. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Eshleman J.R., Burt R.W., Meltzer S.J., Rodriguez-Bigas M.A., Fodde R., Ranzani G.N., Srivastava S. National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998 Nov 15; 58 (22): 5248–57.
24. Naidoo R., Ramburan A., Reddi A., Chetty R. Aberrations in the mismatch repair genes and the clinical impact on oesophageal squamous carcinomas from a high incidence area in South Africa. *J Clin Pathol*. 2005 Mar; 58 (3): 281–4.
25. Araki K., Wang B., Miyashita K., Cui Q., Ohno S., Baba H., Zhang R.G., Sugimachi K., Maehara Y., Oda S. Frequent loss of heterozygosity but rare microsatellite instability in oesophageal cancer in Japanese and Chinese patients. *Oncology*. 2004; 67 (2): 151–8. doi: 10.1159/000081002.
26. Kuwabara T., Hiyama T., Tanaka S., Yoshihara M., Arihiro K., Chayama K. Genetic pathways of multiple esophageal squamous cell carcinomas. *Oncol Rep*. 2011 Feb; 25 (2): 453–9. doi: 10.3892/or.2010.1110.
27. Cai Y.C., So C.K., Nie A.Y., Song Y., Yang G.Y., Wang L.D., Zhao X., Kinzy T.G., Yang C.S. Characterization of genetic alteration patterns in human esophageal squamous cell carcinoma using selected microsatellite markers spanning multiple loci. *Int J Oncol*. 2007 May; 30 (5): 1059–67.
28. Kubo N., Yashir M., Ohira M., Hori T., Fujiwara I., Hirakawa K. Frequent microsatellite instability in primary esophageal carcinoma associated with extraesophageal primary carcinoma. *Int J Cancer*. 2005 Mar 20; 114 (2): 166–73. doi: 10.1002/ijc.20725.
29. Chong I.Y., Cunningham D., Barber L.J., Campbell J., Chen L., Kozarewa I., Fenwick K., Assiotis I., Guettler S., Garcia-Murillas I., Awan S., Lambros M., Starling N., Wotherspoon A., Stamp G., Gonzalez-de-Castro D., Benson M., Chau I., Hulkki S., Nohadani M., Eltahir Z., Lemnrau A., Orr N., Rao S., Lord C.J., Ashworth A. The genomic landscape of oesophago-gastric junctional adenocarcinoma. *J Pathol*. 2014 Nov; 231 (3): 301–10.
30. Schwaederle M., Lazar V., Validire P., Hansson J., Lacroix L., Soria J.C., Pawitan Y., Kurzrock R. VEGF-A Expression Correlates with TP53 Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: Implications for Antiangiogenesis Therapy. *Cancer Res*. 2015 Apr 1; 75 (7): 1187–90. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2305.
31. Qin H.D., Liao X.Y., Chen Y.B., Huang S.Y., Xue W.Q., Li F.F., Ge X.S., Liu D.Q., Cai Q., Long J., Li X.Z., Hu Y.Z., Zhang S.D., Zhang L.J., Lehrman B., Scott A.F. Genomic Characterization of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Reveals Critical Genes Underlying Tumorigenesis and Poor Prognosis. *Am J Hum Genet*. 2016 Apr 7; 98 (4): 709–27. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.021.
32. Yamamoto H., Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol*. 2015 Jun; 89 (6): 899–921. doi: 10.1007/s00204-015-1474-0.
33. Cortez M.A., Bueso-Ramos C., Ferdin J., Lopez-Berestein G., Sood A.K., Calin G. MicroRNAs in body fluids - the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Jun 7; 8 (8): 467–77. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.76.
34. Melo S.A., Roper S., Moutinho C., Aaltonen L.A., Yamamoto H., Calin G.A., Rossi S., Fernandez A.F., Carneiro F., Oliveira C., Ferreira B., Liu C.G., Villanueva A., Capella G., Schwartz S.Jr., Shiekhhattar R., Esteller M.A. TARBP2 mutation in human cancer impairs microRNA processing and DICER1 function. *Nat Genet*. 2009 Mar; 41 (3): 365–70. doi: 10.1038/ng.317.
35. Yamamoto H., Adachi Y., Taniguchi H., Kunimoto H., Noshio K., Suzuki H., Shinomura Y. The interrelationship between microsatellite instability and microRNA in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol*. 2012 Jun 14; 18 (22): 2745–55. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2745.
36. Oda S., Maehara Y., Ikeda Y., Oki E., Egashira A., Okamura Y., Takahashi I., Kakeji Y., Sumiyoshi Y., Miyashita K., Yamada Y., Zhao Y., Hattori H., Taguchi K., Ikeuchi T., Tsuzuki T., Sekiguchi M., Karran P., Yoshida M.A. Two modes of microsatellite instability in human cancer: differential connection of defective DNA mismatch repair to dinucleotide repeat instability. *Nucleic Acids Res*. 2005 Mar 18; 33 (5): 1628–36. doi: 10.1093/nar/gki303.

Поступила 26.06.16
Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, директор Ростовского научно-исследовательского онкологического института (Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: gmioi@list.ru. SPIN-код: 1728-0329.

Водолазский Дмитрий Игоревич, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории «Молекулярная онкология», Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: dvodolazhsky@gmail.com. SPIN-код: 6660-5361.

Колесников Евгений Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: gmioi@list.ru. SPIN-код: 8434-6494.

Тимошкина Наталья Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Молекулярная онкология», Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: n_timoshkina@mail.ru. SPIN-код: 9483-4330.

Ефимова Ирина Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории «Молекулярная онкология», Ростовский научно-исследовательский онкологический институт (Ростов-на-Дону, Российская Федерация). E-mail: 9889966451i@gmail.com. SPIN-код: 1982-5034.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

MICROSATELLITE INSTABILITY AS A MOLECULAR GENETIC MARKER OF DEFECTIVE MISMATCH REPAIR SYSTEM IN ESOPHAGEAL CANCER

O.I. Kit, D.I. Vodolazhsky, E.N. Kolesnikov, N.N. Timoshkina, I.Yu. Efimova

Rostov Cancer Research Institute, Rostov-on-Don
63, 14 Line Street, 344037-Rostov-on-Don, Russia,
e-mail:9889966451@gmail.com

Esophageal cancer is an aggressive form of cancer. Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma are the most common histological types of esophageal cancer, with the incidence rate showing an upward tendency. Although endoscopic biopsy is considered the «gold standard» for diagnosis of esophageal cancer, both false-positive and false-negative results can occur, therefore, the predictive and prognostic molecular markers in outcome of esophageal cancer are required. Although the molecular events involved in esophageal cancer pathogenesis are still poor understood, there have been reports on histological and genetic changes, such as DNA aberrant methylation and copy number variation, changes in DNA stability, its expression and etc. This review summarizes various investigations aimed at studying genomic instability (microsatellite instability, MSI), which predisposes the cell to malignant transformation. The mechanisms of interaction between the mismatch repair and miRNA expression in esophageal cancer have been studied. Recent advances in genomic and molecular studies of MSI+ cancers can successfully complement the histological assessment and help to develop novel therapeutic approaches to cancer treatment.

Key words: adenocarcinoma, squamous cell esophageal carcinoma, microsatellite instability.

REFERENCES

1. Couch G., Redman J.E., Wernisch L., Newton R., Malhotra S., Dawsey S.M., Lao-Sirieix P., Fitzgerald R.C. The Discovery and Validation of Biomarkers for the Diagnosis of Esophageal Squamous Dysplasia and Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016 Jul; 9 (7): 558–66. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0379.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA: Cancer J. Clin.* 2012; 62 (1): 10–29.
3. *Cancer incidence in Russia in 2014 (morbidity and mortality) / Ed. By A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2016. 250 p. [in Russian]*
4. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of world wide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15; 127 (12): 2893–917. doi: 10.1002/ijc.25516.
5. Peto R. The causes of cancer. *ECCO*. 1999; 446: 125.
6. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug; 101 (8): 1900–20. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
7. Kit O.I., Vodolazhsky D.I. Molecular biology of colorectal cancer in clinical practice. *Molecular Biology*. 2015; 49 (4): 531–542. [in Russian]
8. Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdynitseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 2: 46–55. [in Russian]
9. Reid B.J., Li X., Galipeau P.C., Vaughan T.L. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. *Nat Rev Cancer*. 2010 Feb; 10 (2): 87–101. doi: 10.1038/nrc2773.
10. Dulak A.M., Stojanov P., Peng S., Lawrence M.S., Fox C., Stewart C., Bandla S., Imamura Y., Schumacher S.E., Shefler E., McKenna A., Carter S.L., Cibulskis K., Sivachenko A., Saksena G., Voet D., Ramos A.H., Auclair D., Thompson K., Sougnez C., Onofrio R.C., Guiducci C., Beroukhi R., Zhou Z., Lin L., Lin J., Reddy R., Chang A., Landrenau R., Pennathur A., Ogino S., Luketich J.D., Golub T.R., Gabriel S.B., Lander E.S., Beer D.G., Godfrey T.E., Getz G., Bass A.J. Exome and whole genome sequencing of esophageal adenocarcinoma identifies recurrent driver event and mutational complexity. *Nat Genet*. 2013 May; 45 (5): 478–86.
11. Kim M.S., Kim S.S., Ahn C.H., Yoo N.J., Lee S.H. Frame shift mutations of Wnt pathway genes AXIN2 and TCF7L2 in gastric carcinomas with high microsatellite instability. *Hum Pathol*. 2009 Jan; 40 (1): 58–64. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.006.
12. Farris A.B., Demicco E.G., Le L.P., Finberg K.E., Miller J., Mandal R., Fukuoka J., Cohen C., Gaisert H.A., Zukerberg L.R., Lauwers G.Y., Iafrate A.J., Mino-Kenudson M. Clinicopathologic and molecular profiles of microsatellite unstable Barrett Esophagus-associated adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2011 May; 35 (5): 647–55. doi: 10.1097/PAS.0b013e31820f18a2.
13. Kagawa Y., Yoshida K., Hirai T., Toge T., Yokozaki H., Yasui W., Tahara E. Microsatellite instability in squamous cell carcinomas and dysplasias of the esophagus. *Anticancer Res*. 2000 Jan-Feb; 20 (1A): 213–7.
14. Matsumoto Y., Nagasaka T., Kambara T., Hoshizima N., Murakami J., Sasamoto H., Hosokawa M., Naomoto Y., Iozaki H., Shimizu K., Tanaka N., Matsubara N. Microsatellite instability and clinicopathological features in esophageal squamous cell cancer. *Oncol Rep*. 2007 Nov; 18 (5): 1123–7.
15. Noshio K., Igarashi H., Nojima M., Ito M., Maruyama R., Yoshii S., Naito T., Sukawa Y., Mikami M., Sumioka W., Yamamoto E., Kurokawa S., Adachi Y., Takahashi H., Okuda H., Kusumi T., Hosokawa M., Fujita M., Hasegawa T., Okita K., Hirata K., Suzuki H., Yamamoto H., Shinomura Y. Association of microRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway. *Carcinogenesis*. 2014 Apr; 35 (4): 776–83. doi: 10.1093/carcin/bgt374.
16. Uchida N., Kumimoto H., Nishizawa K., Tokumasu S., Harada H., Shimada Y., Ishizaki K. Mismatch repair and microsatellite instability in esophageal cancer cells. *Int J Cancer*. 2001 Mar 1; 91 (5): 687–91.
17. Buza N., Ziai J., Hui P. Mismatch repair deficiency testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016; 16(5): 591–604. doi: 10.1586/14737159.2016.1156533.
18. Gleeson C.M., Sloan J.M., McGuigan J.A., Ritchie A.J., Weber J.L., Russell S.H.E. Ubiquitous somatic alterations at microsatellite alleles occur infrequently in Barrett's-associated esophageal adenocarcinomas. *Cancer Res*. 1996 Jan 15; 56 (2): 259–63.
19. Vasavi M., Kiran V., Ravishankar B., Prabhakar B., Ahuja Y.R., Hasan Q. Microsatellite instability analysis and its correlation with hMLH1 repair gene hypermethylation status in esophageal pathologies including cancers. *Cancer Biomark*. 2010; 7 (1): 1–10. doi: 10.3233/CBM-2010-0135.
20. Mimori K., Inoue H., Shiraiishi T., Matsuyama A., Mafune K., Tanaka Y., Mori M. Microsatellite instability is often observed in esophageal carcinoma patients with allelic loss in the FHIT/FRA3B locus. *Oncology*. 2003; 64 (3): 275–9. doi: 69317.
21. Cai J.C., Liu D., Liu K.H., Zhang H.P., Zhong S., Xia N.S. Microsatellite alterations in phenotypically normal esophageal squamous epithelium and metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 7; 14 (25): 4070–6.
22. Dulak A.M., Schumacher S.E., van Lieshout J., Imamura Y., Fox C., Shim B., Ramos A.H., Saksena G., Baca S.C., Baselga J., Taberero J., Barretina J., Enginger P.C., Corso G., Roviello F., Lin L., Bandla S., Luketich J.D., Pennathur A., Meyerson M., Ogino S., Shivdasani R.A., Beer D.G., Godfrey T.E., Beroukhi R., Bass A.J. Gastrointestinal adenocarcinomas

of the esophagus, stomach, and colon exhibit distinct patterns of genome instability and oncogenesis. *Cancer Res.* 2012 Sep 1; 72 (17): 4383–93.

23. *Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Es-hleman J.R., Burt R.W., Meltzer S.J., Rodriguez-Bigas M.A., Fodde R., Ranzani G.N., Srivastava S.* National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998 Nov 15; 58 (22): 5248–57.

24. *Naidoo R., Ramburan A., Reddi A., Chetty R.* Aberrations in the mismatch repair genes and the clinical impact on oesophageal squamous carcinomas from a high incidence area in South Africa. *J Clin Pathol.* 2005 Mar; 58 (3): 281–4.

25. *Araki K., Wang B., Miyashita K., Cui Q., Ohno S., Baba H., Zhang R.G., Sugimachi K., Maehara Y., Oda S.* Frequent loss of heterozygosity but rare microsatellite instability in oesophageal cancer in Japanese and Chinese patients. *Oncology.* 2004; 67 (2): 151–8. doi: 10.1159/000081002.

26. *Kuwabara T., Hiyama T., Tanaka S., Yoshihara M., Arihiro K., Chayama K.* Genetic pathways of multiple esophageal squamous cell carcinomas. *Oncol Rep.* 2011 Feb; 25 (2): 453–9. doi: 10.3892/or.2010.1110.

27. *Cai Y.C., So C.K., Nie A.Y., Song Y., Yang G.Y., Wang L.D., Zhao X., Kinzy T.G., Yang C.S.* Characterization of genetic alteration patterns in human esophageal squamous cell carcinoma using selected microsatellite markers spanning multiple loci. *Int J Oncol.* 2007 May; 30 (5): 1059–67.

28. *Kubo N., Yashir M., Ohira M., Hori T., Fujiwara I., Hirakawa K.* Frequent microsatellite instability in primary esophageal carcinoma associated with extraesophageal primary carcinoma. *Int J Cancer.* 2005 Mar 20; 114 (2): 166–73. doi: 10.1002/ijc.20725.

29. *Chong I.Y., Cunningham D., Barber L.J., Campbell J., Chen L., Kozarewa I., Fenwick K., Assiotis I., Guettler S., Garcia-Murillas I., Awan S., Lambros M., Starling N., Wotherspoon A., Stamp G., Gonzalez-de-Castro D., Benson M., Chau I., Hulkki S., Nohadani M., Eltahir Z., Lemnrau A., Orr N., Rao S., Lord C.J., Ashworth A.* The genomic landscape of oesophagogastric junctional adenocarcinoma. *J Pathol.* 2014 Nov; 231 (3): 301–10.

30. *Schwaederlé M., Lazar V., Validire P., Hansson J., Lacroix L., Soria J.C., Pawitan Y., Kurzrock R.* VEGF-A Expression Correlates with TP53 Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: Implications for Antiangiogenesis Therapy. *Cancer Res.* 2015 Apr 1; 75 (7): 1187–90. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2305.

31. *Qin H.D., Liao X.Y., Chen Y.B., Huang S.Y., Xue W.Q., Li F.F., Ge X.S., Liu D.Q., Cai Q., Long J., Li X.Z., Hu Y.Z., Zhang S.D., Zhang L.J., Lehrman B., Scott A.F.* Genomic Characterization of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Reveals Critical Genes Underlying Tumorigenesis and Poor Prognosis. *Am J Hum Genet.* 2016 Apr 7; 98 (4): 709–27. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.021.

32. *Yamamoto H., Imai K.* Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol.* 2015 Jun; 89 (6): 899–921. doi: 10.1007/s00204-015-1474-0.

33. *Cortez M.A., Bueso-Ramos C., Ferdin J., Lopez-Berestein G., Sood A.K., Calin G.* MicroRNAs in body fluids - the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Jun 7; 8 (8): 467–77. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.76.

34. *Melo S.A., Ropero S., Moutinho C., Aaltonen L.A., Yamamoto H., Calin G.A., Rossi S., Fernandez A.F., Carneiro F., Oliveira C., Ferreira B., Liu C.G., Villanueva A., Capella G., Schwartz S.Jr., Shiekhhattar R., Esteller M.A.* TARBP2 mutation in human cancer impairs microRNA processing and DICER1 function. *Nat Genet.* 2009 Mar; 41 (3): 365–70. doi: 10.1038/ng.317.

35. *Yamamoto H., Adachi Y., Taniguchi H., Kunimoto H., Noshio K., Suzuki H., Shinomura Y.* The interrelationship between microsatellite instability and microRNA in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 14; 18 (22): 2745–55. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2745.

36. *Oda S., Maehara Y., Ikeda Y., Oki E., Egashira A., Okamura Y., Takahashi I., Kakeji Y., Sumiyoshi Y., Miyashita K., Yamada Y., Zhao Y., Hattori H., Taguchi K., Ikeuchi T., Tsuzuki T., Sekiguchi M., Karran P., Yoshida M.A.* Two modes of microsatellite instability in human cancer: differential connection of defective DNA mismatch repair to dinucleotide repeat instability. *Nucleic Acids Res.* 2005 Mar 18; 33 (5): 1628–36. doi: 10.1093/nar/gki303.

Received 26.06.16

Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Kit Oleg I., MD, DSc, Professor, Director of Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: rnioi@list.ru. SPIN-code: 1728-0329.

Vodolazhsky Dmitry I., PhD, Head of Molecular Oncology Laboratory, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: dvodolazhsky@gmail.com. SPIN code: 6660-5361.

Kolesnikov Evgeny N., MD, PhD, Head of Abdominal Oncology Department, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: rnioi@list.ru. SPIN-code: 8434-6494.

Timoshkina Natalia N., PhD, Senior Researcher, Molecular Oncology Laboratory, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: n_timoshkina@mail.ru. SPIN-code: 9483-4330.

Efimova Irina Yu., Junior Researcher, Molecular Oncology Laboratory, Rostov Cancer Research Institute (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: 9889966451i@gmail.com. SPIN-code: 1982-5034.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОЙ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКОВ И СИГМОВИДНОЙ КИШКИ

**А.Б. Виллерт¹, А.А. Завьялов^{1,2}, Л.А. Коломиец^{1,2}, Е.А. Фесик¹,
В.М. Перельмутер^{1,2}, М.Б. Каракешишева¹, Е.Г. Григорьев¹, Н.В. Литвяков¹**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: avillert@yandex.ru¹

Аннотация

Плоскоклеточная карцинома яичника является редкой патологией, как и плоскоклеточная карцинома сигмовидной кишки, что обуславливает отсутствие статистических данных, а также дефицит представлений об их этиологии и патогенезе. Первично-множественная плоскоклеточная карцинома яичников и сигмовидной кишки составляет предмет дифференциальной диагностики рака сигмовидной кишки с метастатическим поражением яичников. Дана патологоанатомическая и клиническая характеристика опухолей, показаны основные факты, свидетельствующие в пользу первично-множественного характера процесса. Показана ассоциация плоскоклеточных карцином яичника и толстой кишки с вирусом папилломы человека 16-го типа.

Ключевые слова: плоскоклеточная карцинома яичников, плоскоклеточная карцинома толстой кишки, первично-множественные опухоли, вирус папилломы человека.

Рак яичников занимает 9-е место по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований у женщин и 5-е место среди причин женской смертности. Практически в 90 % случаев злокачественные опухоли яичников имеют эпителиальное происхождение. Плоскоклеточные карциномы яичников (ПКЯ) – достаточно редкая патология. Как правило, ПКЯ развивается вследствие злокачественной трансформации дермоидных кист, которая наблюдается в 0,17–1,4 % случаев, причем развитие плоскоклеточных карцином является самым частым вариантом их малигнизации (75–80 % наблюдений) и диагностируется у женщин старших возрастных групп, чаще всего достаточно поздно, при появлении симптомов сдавливания окружающих органов [1–3]. К сожалению, нет четких клинических признаков плоскоклеточных карцином, опухолевые маркеры часто могут оставаться в пределах нормы, в связи с этим диагноз ПКЯ на дооперационном этапе устанавливается крайне редко, обычно после морфологического исследования операционного материала [4].

Опухоли, ограниченные яичником, после оптимальной циторедукции имеют лучший прогноз [5]. Однако пациентки с ПКЯ III–IV стадий редко

переживают пятилетний срок, несмотря на комбинированное лечение, включающее адъювантную химиотерапию и/или лучевую терапию [6]. Редкая встречаемость этого гистотипа опухолей исключает проведение крупных рандомизированных исследований, в которых изучалась бы эффективность лечения ПКЯ.

В литературе представлены клинические наблюдения плоскоклеточных карцином яичника, возникших в дермоидных кистах [3, 7–9]. Средний возраст таких больных – 55 лет, что значительно отличается от возраста диагностики зрелых тератом (37,5 лет) [6]. Выделяют также вариант плоскоклеточной карциномы яичников, ассоциированной с эндометриозом, как компонент малигнизированной опухоли Бреннера и так называемую чистую плоскоклеточную карциному, когда нет связи с такими образованиями яичников, как дермоидная киста, эндометриоз или опухоль Бреннера. Заблеваемость «чистой» первичной плоскоклеточной карциномой яичника (SCC) еще более низкая [10]. В мире зарегистрировано лишь 30 случаев чистого первичного ПКЯ [11]. Из-за редкой встречаемости «чистой» первичной плоскоклеточной карциномы яичников клинические особенности заболевания

не установлены и эффективность лечения не определена.

Ряд авторов проводят анализ серии случаев плоскоклеточных карцином яичников [3, 11–13]. По данным M.R. Pins [13], из 37 случаев ПКЯ в 19 ПКЯ были ассоциированы с дермоидными кистами, в 7 – с эндометриозом, в 11 наблюдениях ни тех, ни других изменений-предшественников выявлено не было. Средний возраст в группах равнялся 52 (21–75 лет), 49 (29–70 лет) и 56 (27–73 лет) годам соответственно. В группе больных с ПКЯ на фоне дермоида рак *in situ* диагностирован в 3 случаях, I стадии – в 7, II стадии – в 6, III стадии – в 3 случаях, и при этом степень дифференцировки варьировала (высокая – в 2 случаях, умеренная и низкая – по 7 наблюдений). В группе с ПКЯ на фоне эндометриоза: I стадия диагностирована у 1, II стадия – у 3, III стадия – у 1, IV стадия – у 2 больных, при этом все они имели низкую степень дифференцировки. У пациенток с «чистыми» ПКЯ I стадия наблюдалась в 1, II стадия – в 4, III стадия – в 5, IV стадии – в 1 случае, опухоли имели низкую степень дифференцировки, кроме одного наблюдения умереннодифференцированной карциномы. Больные с ПКЯ, ассоциированными с эндометриозом, характеризовались более низкой общей выживаемостью (в среднем – 5 мес). Во всех подгруппах ПКЯ стадия и степень дифференцировки коррелировали с общей выживаемостью.

В 2009 г. опубликованы результаты метаанализа, объединившего 64 исследования и включающего 277 пациенток с плоскоклеточной карциномой в зрелой тератоме яичника. Исследователями отмечено повышение концентрации SCC и CA 125 (71 %) в сыворотке крови при размерах опухоли 10 см и более, высокие показатели выживаемости при Ia стадии, а также удовлетворительные результаты лечения при проведении расширенных оперативных вмешательств и курсов полихимиотерапии с включением алкилирующих агентов [12].

В 2013 г. было опубликовано еще одно исследование, включающее 6 клинических наблюдений ПКЯ на фоне малигнизированных дермоидных кист, диагностированных в Velindre Cancer Centre, Whitchurch, Cardiff, Wales (Великобритания) за 24-летний период (1986–2010 гг.). Плохой прогноз заболевания авторы связали со значительным экстраовариальным распространением ПКЯ (в 5 из 6 случаев были выявлены III–IV стадии) [3].

В структуре онкологической заболеваемости у женского населения России рак ободочной кишки находится на 4-м ранговом месте, среди причин смерти – на 3-м месте, составляя 9,5 %. Большинство случаев колоректального рака – аденокарциномы [14]. Такие гистотипы, как плоскоклеточные, железисто-плоскоклеточные карциномы, карциноидные опухоли, диагностируются редко. В связи с редкостью патологии изучение особенностей клинического течения, эффективности методов

лечения, факторов прогноза при плоскоклеточных карциномах толстой кишки (ПКК) также затруднено [15]. В литературе с 1919 по 2006 г. описано менее 100 случаев ПКК [16, 17], однако возможность таких анализов должна полностью исключать варианты метастатического поражения прямой кишки и распространенного плоскоклеточного рака анального канала.

Показано, что ПКК встречается чаще у мужчин в возрасте старше 50 лет [18], т.е. несколько позже, чем аденокарцинома [16]. По данным канцер-регистра университета Missouri-Columbia Ellis Fischel Cancer Center, включающего анализ 4 561 случая опухолей толстой кишки, расположенных выше зубчатой линии, за период с 1940 по 1996 г. было выявлено 40 случаев плоскоклеточного рака (ПР) толстой кишки, из которых 39 наблюдений были ПР анального канала с распространением на прямую кишку и лишь один случай рака сигмовидной кишки [15]. Еще 2 случая ПКК (сигмовидной кишки и ректосигмоидного отдела) описаны исследователями из Саудовской Аравии [16], один случай рака прямой кишки – у мужчины 60 лет из Северной Индии [19]. Плоскоклеточный рак тонкой кишки – еще более редкая патология [20, 21]. При этом ПКК характеризуется отсутствием специфических клинических признаков, большей агрессивностью течения и худшим прогнозом [16]. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения при ПКК, хотя есть данные и об эффективности химиотерапии [15, 16]. Радиотерапия может быть использована в адьювантном режиме или при рецидиве заболевания [16].

Этиология ПКК не ясна. Представляет интерес предположение, что полипы с плоскоклеточной метаплазией эпителия, плоскоклеточные карциномы, железисто-плоскоклеточный рак и мукоэпидермоидные карциномы могут возникать на фоне аденом толстой кишки с плоскоклеточной метаплазией. Случаи аденом толстой кишки с плоскоклеточной метаплазией в литературе не многочисленны. Последний из описанных случаев представлен наблюдением тубулярной аденомы с плоскоклеточной метаплазией у 44-летней женщины [22].

Железисто-плоскоклеточный рак толстой кишки, при котором в опухоли представлены и железистый и плоскоклеточный компоненты, встречается в 0,06–0,18 % случаев рака толстой и прямой кишки [11, 23–25]. Железисто-плоскоклеточные карциномы чаще наблюдаются в правой половине ободочной кишки. Прогноз железисто-плоскоклеточного рака толстой кишки, как и плоскоклеточной карциномы, хуже [24, 26].

В нашем клиническом наблюдении у пациентки Т., 53 года, с разницей в 9 мес диагностированы поражение плоскоклеточной карциномой яичников и сигмовидной кишки, что составило предмет дискуссий и дифференциальной диагностики между первично-множественным характером процесса

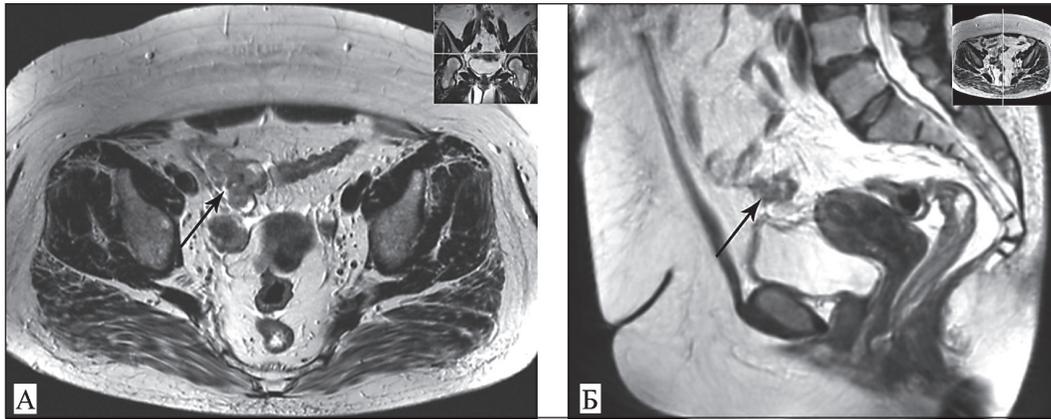


Рис. 1. Магнитно-резонансная компьютерная томография в режиме T2: А – аксиальная плоскость, в области правого яичника определяется многоузловое образование, размером 74×43×36 мм, с наличием жидкостных включений; Б – сагиттальная плоскость, в области передней стенки сигмовидной кишки определяется аналогичное образование, размером 29×14 мм, плотно прилежащее к петлям сигмовидной кишки

и раком сигмовидной кишки с вторичным поражением яичников.

Заболевание дебютировало в перименопаузальном периоде болевым синдромом и сопровождалось маточным кровотечением на фоне полипа эндометрия. Пациентке была выполнена гистероскопия, удален и гистологически подтвержден железисто-фиброзный полип эндометрия. При ультразвукографии в структуре правого яичника выявлено объемное образование. По данным МРТ придатки справа были представлены многоузловым образованием, размерами 74×43×36 мм, кистозно-солидной структуры с преобладанием солидного компонента (рис. 1). Видеоколоноскопия не выявила злокачественного поражения толстой кишки, эндоскопически был удален гиперпластический полип слепой кишки. Данных за поражение лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов получено не было. Уровень СА125 – 52,14 Ед/мл, НЕ4 – 255,4 пмоль/л, что несколько выше нормы.

В условиях Томского НИИ онкологии пациентке выполнена диагностическая лапароскопия. При ревизии правый яичник был представлен опухолью неправильной формы с кистозным компонентом, размером 40×25 мм и солидным компонентом

белесого цвета неправильной формы с гладкой наружной поверхностью, размером 40×35 мм. Контралатеральный яичник до 35 мм в диаметре с единичным возвышающимся над поверхностью белесым вкраплением до 5 мм. В сальнике определялось уплотнение до 2 см в диаметре. Выполнены удаление придатков справа, биопсия контралатерального яичника и участков брюшины в рамках хирургического стадирования.

При плановом морфологическом и иммуногистохимическом исследовании в обоих яичниках наблюдалась картина низкодифференцированной плоскоклеточной карциномы с компонентом саркоматоидного типа. При светоптической микроскопии опухоль представлена умеренно полиморфными клетками с ядрами округлой формы и умеренно выраженной базофильной цитоплазмой. Опухолевые клетки располагаются дискретно и небольшими скоплениями (рис. 2а). При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия Cytokeratine AE1/AE3 (clone AE1/AE3, RTU, Dako, Дания), Cytokeratine HMW (beta clone 34E12, 1:50, Dako, Дания), в части клеток CD117(c-kit) (Polyclonal, 1:500, Dako, Дания) и Vimentine (clone V9, RTU, Dako, Дания). Пroliferативная активность

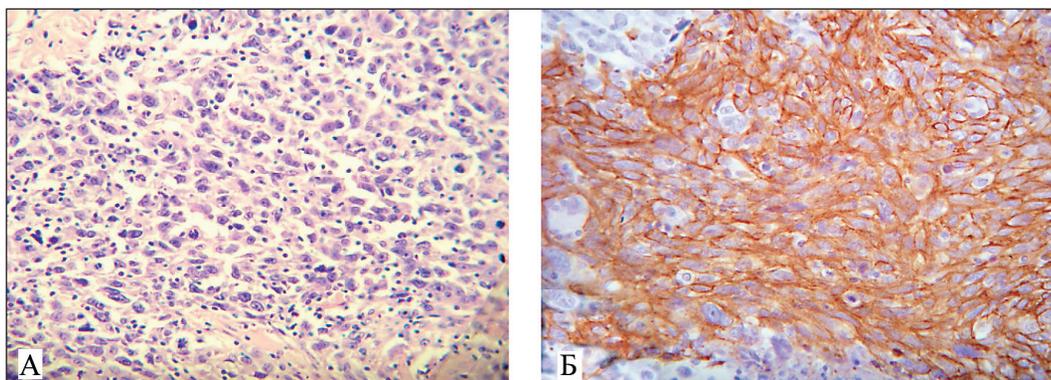


Рис. 2. Микрофото: А – светоптическая микроскопия. Опухоль в яичнике представлена полиморфными клетками с ядрами неправильной формы, окраска гематоксилином и эозином, ×200; Б – иммуно-гистохимическое исследование. Яркая экспрессия HMW (Cytokeratin, HighMolrcularWeight) (clone 34E12, Dako), ×200

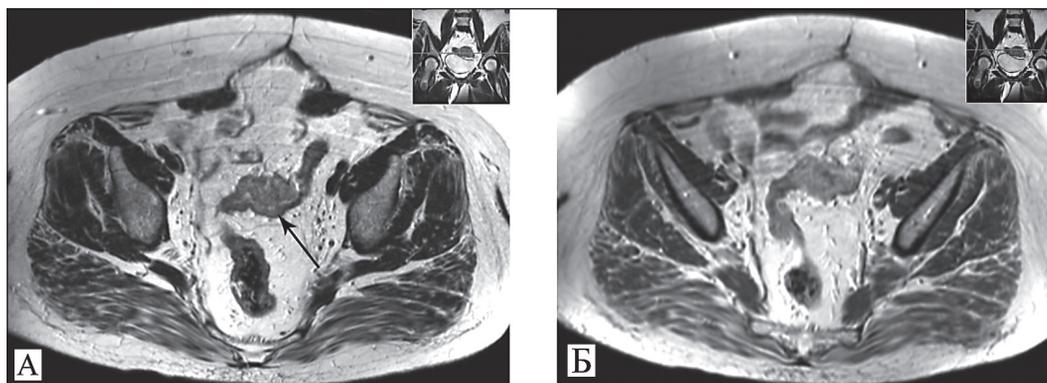


Рис. 3. Магнитно-резонансная компьютерная томография: А – Т2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости. В сигмовидной кишке опухолевое образование, размером 47×32×34 мм (указано стрелкой), циркулярно инфильтрирующее просвет; Б – Т1-взвешенное изображение с контрастным усилением. Диффузное накопление парамагнетика в опухоли

высокая – Ki67 76 % (clone MIB-1, RTU, Dako, Дания). Отсутствовала экспрессия CA125 (Ovarian Cancer Antigen) (clone Ov185:1, 1:100, Novocastra, Великобритания), PLAP (Placental Alkaline Phosphatase) (clone 8A9, 1:40, Dako, Дания), Human Chorionic Gonadotrophin (clone 4E12, 1:50, Novocastra, Великобритания), α-ингибин (clone RI, 1:50, Dako, Дания), CD30 (clone BER-H2, RTU, Dako, Дания), WT1 (clone 6F-H2, RTU, DBS, Нидерланды), RE (clone 1D5, RTU, Dako, Дания), RP (clone PgR 636, RTU, Dako, Дания) (рис. 2б). Также выявлено метастатическое поражение опухолью большого сальника и брюшины левого бокового канала.

На основании клиничко-морфологических данных сформулирован диагноз: Низкодифференцированная плоскоклеточная карцинома яичника III стадии ($T_{3c} N_x M_0$).

В последующем пациентка получила 4 курса химиотерапии (ХТ) по схеме TP (паклитаксел в дозе 175 мг/м² в 1-й день, цисплатин в дозе 75 мг/м² в 1-й день). Уровень CA125 после курсов ХТ – 25 Ед/мл, HE-4 – 72,40 пмоль/л. Через 3 мес выполнена промежуточная циторедуктивная операция.

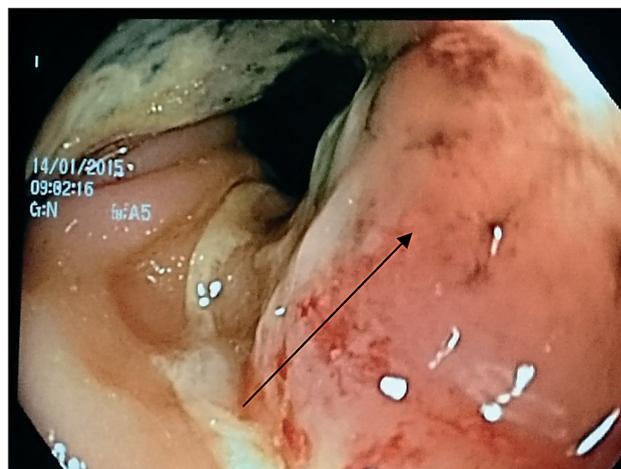


Рис. 4. ВидеокOLONоскопия. В области ректосигмоидного перехода определяется деформация просвета кишки за счет опухолевидного образования округлой формы, диаметром до 30 мм с некрозом в центре

При лапаротомии тело матки было без признаков поражения серозной оболочки, с единичным миоматозным узлом до 20 мм в диаметре, расположенным интрамурально, область удаленных правых придатков – без особенностей. Размер левого яичника – 25 мм. Метастаз в сальнике до 15 мм в диаметре с участками кальцинации. Отмечался канцероматоз брюшины брыжейки тонкой кишки – от 0,5 до 3 см в диаметре с признаками фиброза, один из которых был резецирован в пределах здоровых тканей.

Плановое морфологическое исследование подтвердило метастатическое поражение сальника, иммунофенотип соответствовал низкодифференцированной плоскоклеточной карциноме. В ткани брыжейки тонкой кишки при микроскопии отмечался фокус аутолиза, окруженный фиброзом, гиалинозом и очагами оссификации.

В адьювантном режиме пациентке проведено 4 курса химиотерапии по прежней схеме. Однако при контрольном обследовании через 1 мес после завершения ХТ появились боли в левой подвздошной области. При МРТ выявлено объемное образование органов малого таза с признаками инвазии ректосигмоидного отдела толстой кишки. Течение рака яичников было расценено как резистентное, была назначена монокимиотерапия гемцитабином. Увеличение размеров образования до 35 мм, появление признаков прорастания слизистой сигмовидной кишки, парааортальной лимфаденопатии после 4-го курса ХТ потребовало смены режима на циклофосфан с адриамицином. Однако к третьему курсу лечения наблюдалось дальнейшее увеличение опухоли (рис. 3). Уровень CA125 достиг 50,4 Ед/мл, SCC – 1,22 нг/мл.

При видеокOLONоскопии в области ректосигмоидного перехода определяется деформация просвета кишки за счет опухолевидного образования округлой формы, диаметром до 30 мм с некрозом в центре. Структура ямочного рисунка разрушена. Биопсия. Осмотр проксимальных отделов толстой кишки затруднен из-за стеноза (рис. 4). Заключение: сдавление толстой кишки в области



Рис. 5. Макропрепарат. Опухоль в кишке представлена образованием до 35 мм в диаметре, блюдцеобразной формы роста

ректосигмоидного перехода извне с признаками прорастания. Опухоль ректосигмоидного отдела.

Морфологическое исследование биоптата показало, что опухоль представлена полиморфными клетками с ядрами округлой и неправильной формы, в части ядер имелись ядрышки. Опухолевые клетки располагались скоплениями разной величины. Встречалось умеренное количество митозов. Определялась выраженная экспрессия *Cytokeratin HMW* (Dako, beta clone 34E12, 1:50, Дания), в части опухолевых клеток – *Cytokeratin AE1/AE3* (clone AE1/AE3, Dako, RTU, Дания), *Cytokeratin 7* (clone OV-TL 12/30, RTU, Novocastra, Великобритания). Отсутствовала экспрессия *Vimentin* (clone V9, RTU, Dako, Дания), *Cytokeratin 20* (clone Ks 20.08, Novocastra, Великобритания), *CDX2* (clone AMT22, RTU, Novocastra, Великобритания), *CD34* (clone QBEnd 10, RTU, Dako, Дания), *CD117 (c-kit)* (Policlonal, 1:500, Dako, Дания), *DOG1* (clone SP31, RTU, Spring Bioscience, Великобритания), *P63* (clone 7JUL, RTU, Novocastra, Великобритания). Гисто- и иммунофенотип опухоли соответствовал карциноме низкой степени дифференцировки с экспрессией высокомолекулярных («плоскоклеточных») цитокератинов.

15.01.2015 выполнена операция релапаротомия. При ревизии опухоль определялась в виде уплотнения до 50 мм в диаметре в области дистального отдела сигмовидной кишки. Парааортально пальпировались плотно-эластические лимфатические узлы, до 2,5 см в диаметре. Выполнена дистальная резекция сигмовидной кишки, резекция имплантационных метастазов, селективная парааортальная лимфаденэктомия. Макропрепарат: опухоль блюдцеобразной формы до 35 мм в диаметре, прорастает все слои стенки кишки, толщина ее стенки – 17 мм. По характеру роста напоминает первичную опухоль кишки (рис. 5). На разрезе ткань белесоватого цвета.

При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании получены данные за плоскоклеточный рак сигмовидной кишки низкой степени дифференцировки с прорастанием до серозной оболочки и метастатическим поражением 3 лимфатических узлов из 4 исследованных. Признаков лечебного патоморфоза в опухоли не выявлено.

Гистологически опухоль представлена полиморфными клетками с ядрами вытянутой и неправильной формы, в части ядер имеются ядрышки, многочисленные патологические митозы. Опухолевые клетки расположены в виде тяжей, солидных полей с обширными участками некроза (рис. 6).

Пересмотр и сопоставление морфологических препаратов опухолей яичников и толстой кишки не позволяет с полной уверенностью высказаться в пользу единого процесса с первичным опухолевым поражением сигмовидной кишки и вторичным – яичников. Основной клинический момент, свидетельствующий в пользу полинеоплазии, – отсутствие опухоли в сигмовидной кишке на момент выявления рака яичников. На догоспитальном этапе пациентке дважды проводилась видеокOLONоскопия: по месту жительства, при которой удален полип сигмовидной кишки, и повторно в НИИ онкологии, когда при удовлетворительной подготовке кишки, патологии выявлено не было.

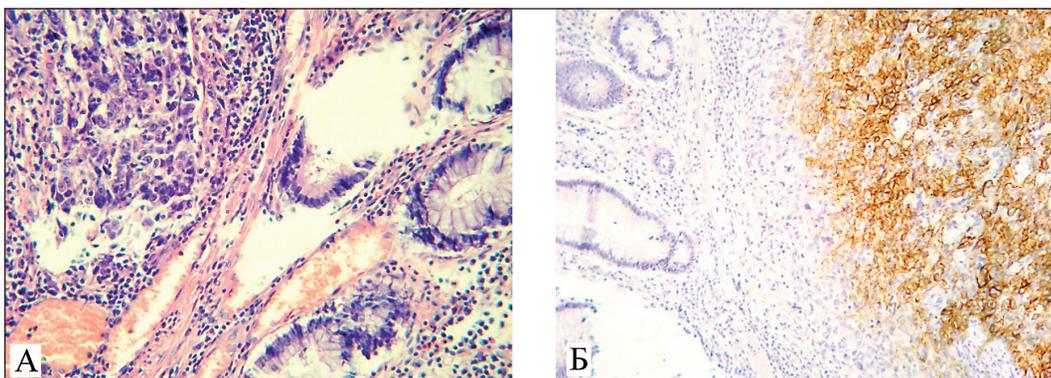


Рис. 6. Микрофото: А – светооптическая микроскопия. В слизистой кишки определяется опухоль из полиморфных клеток с ядрами вытянутой и неправильной формы в виде солидных полей, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; Б – иммуно-гистохимическое исследование. Яркая цитоплазматическая экспрессия HMW (Cytokeratin, HighMolrcularWeight) (clone 34E12, 1:50, Dako, Дания), $\times 200$

Возможные варианты развития событий:

1. Наличие микроскопической опухоли толстой кишки, не визуализируемой при видеоколоноскопии, с высоким метастатическим потенциалом, сопровождающимся ранним гематогенным метастазированием в яичники, имплантационным метастазированием.

2. Наличие имплантационного или гематогенного метастаза рака яичников с прорастанием со стороны серозной оболочки в просвет кишки.

3. Первично-множественные синхронные опухоли яичника и толстой кишки.

Эти гипотезы могут быть окончательно подтверждены либо опровергнуты лишь данными молекулярно-генетического исследования.

Пациентке был установлен диагноз: Первично-множественные синхронные опухоли: Рак яичников IIIc стадии ($T_{3c}N_xM_0$). Состояние после лапароскопии, овариоэктомии справа, 4 курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме TP, интервальной циторедукции – лапаротомии с экстирпацией матки и левых придатков, оментэктомии. Состояние после 8 курсов адьювантной химиотерапии по схеме TP. Синхронный рак сигмовидной кишки IIIb стадии ($T_3N_2M_0$). Состояние после резекции сигмовидной кишки.

В адьювантном режиме пациентка получила 6 курсов химиотерапии оксалиплатином. После завершения адьювантного лечения было выявлено метастатическое поражение печени. После курсов ХТ ириротеканом – стабилизация метастатического очага, при смене режима на гемцитабин с цисплатин – частичная регрессия опухолевого поражения в печени. В настоящее время пациентка направлена на эмболизацию метастатических очагов в печени. Общий период наблюдения с момента появления первых признаков заболевания составляет 50 мес.

Обсуждение

Плоскоклеточный гистотип карцином яичника и сигмовидной кишки в случае первично-множественного поражения или ПКК в вторичным поражением яичников позволяет рассматривать данное клиническое наблюдение как редкое. Присутствие убедительных данных за первично-множественный характер заболевания может лишь подчеркивать уникальность наблюдения плоскоклеточных карцином двух локализаций. Рассмотрение случая первичного плоскоклеточного рака сигмовидной кишки лишь незначительно уступает по актуальности полинеоплазиям в силу его ещё более редкой встречаемости по сравнению с ПРЯ. Так или иначе, гистогенез плоскоклеточного рака любой локализации остается окончательно не установленным. Канцерогенез злокачественных плоскоклеточных опухолей обсуждается в рамках конкуренции нескольких гипотез: в части случаев ПРЯ ассоциируют с дисэмбриогенезом или эн-

дометриозом, в случае ПР толстой кишки – либо с эктопическими клетками плоского эпителия, плюрипотентными стволовыми клетками эндодермального происхождения, либо процессами плоскоклеточной метаплазии. Считается, что, как и для ПРЯ, наличие дермоидных кист или эндометриоза, язвенного колита, шистосомоза, и воздействие радиации играют роль в патогенезе данного типа карцином в кишке. Явных причин злокачественной трансформации дермоидных кист, как и других случаев ПРЯ, не выявлено. Среди зарегистрированных случаев «чистого» ПРЯ выявлены значимые ассоциации с дисплазией шейки матки [27].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – инфекция, которая была определена как причина рака шейки матки [28]. Папилломавирусная инфекция также обнаружена при раке вульвы, влагалища и промежности [29–31]. Прогрессирование пролиферирующих эпителиальных клеток с развитием карциномы других локализаций может также быть связано с ВПЧ-инфекцией высокого онкогенного риска [32]. Тем не менее роль ВПЧ в развитии рака верхних отделов половых путей, таких как рак эндометрия и рак яичников, менее ясна, а этиология рака яичника в целом остается до конца не изученной [33, 34].

Роль ВПЧ в развитии плоскоклеточных карцином яичников данными молекулярного анализа не подтверждена, хотя многими рассматривается как вполне логичная. В упомянутом выше исследовании у одной из пациенток с I стадией ПКЯ, ассоциированного с дермоидной кистой и высокой степенью дифференцировки, также имелась плоскоклеточная карцинома in situ шейки матки, как и в одном наблюдении из 7 случаев ПКЯ на фоне эндометриоза, где тоже сопутствовал рак шейки матки in situ. Кроме того, карцинома in situ шейки матки имелась в 3 из 11 наблюдений «чистой» ПКЯ [13].

Представляет интерес ретроспективное исследование китайских ученых, показавшее наличие ВПЧ-16 E6 в опухоли яичника с использованием методов гибридизации in situ, свидетельствующее, что ВПЧ-инфекция может играть определенную роль в канцерогенезе яичников: 52 % архивных образцов опухолевой ткани (n=54, из них 50 случаев эпителиальных злокачественных опухолей яичников, 4 – неэпителиальных) были ВПЧ-16 E6 положительными. В противоположность этому 6,7 % нормальной ткани яичников были ВПЧ-16 положительными. Частота ВПЧ-16-инфекции была значительно выше в ткани рака по сравнению с контрольной группой (p<0,01). Кроме того, ВПЧ-16 инфекция не выявлена ни в одном случае неэпителиального РЯ [35].

В данном клиническом наблюдении проведено ВПЧ-типирование опухолевой ткани яичников и сигмовидной кишки методом Real-time ПЦР, который показал наличие ДНК ВПЧ высокоонкогенного риска (16-й тип) во всех исследованных

образцах, что может свидетельствовать в пользу вирусной природы карцином.

Таким образом, дефицит представлений об этиопатогенезе плоскоклеточных карцином определяет трудности диагностики и выбора тактики лечения данной категории больных. Редкость данной патологии исключает наличие крупных рандомизированных исследований, в которых могут быть определены эффективные

методы лечения. Представленный случай интересен не только с позиции редкой встречаемости, но и с точки зрения сложности клинической диагностики данного типа карцином. Представляет научно-практический интерес и вирусный генез плоскоклеточных карцином данных локализаций, что расширяет представления о возможностях профилактики данного вида опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ayhan A., Bukulmez O., Genc C., Karamursel B.S., Ayhan A. Mature cystic teratomas of the ovary: case series from one institution over 34 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Feb; 88 (2): 153–7. doi: 10.1016/S0301-2115(99)00141-4.
2. Comerici J.T. Jr., Licciardi F., Bergh P.A., Gregori C., Breen J.L. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1994 Jul; 84 (1): 22–8.
3. Powell J.R., Haldar K. Squamous cell carcinoma arising in a mature cystic teratoma of the ovary – a case series and review of the literature. *Eur Oncol Hematol.* 2013; 9 (1): 17–20. doi: 10.17925/EOH.2013.09.1.17.
4. Hurwitz J.L., Fenton A., McCluggage W.G., McKenna S. Squamous cell carcinoma arising in a dermoid cyst of the ovary: a case series. *BJOG.* 2007; 114: 1283–1287. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01478.x.
5. Gainford M.C., Tinker A., Carter J., Petru E., Nicklin J., Quinn M., Hammond I., Elit L., Lenhard M., Friedlander M. Malignant transformation within ovarian dermoid cysts: an audit of treatment received and patient outcomes. An Australia New Zealand gynaecological oncology group (ANZGOG) and gynaecological cancer intergroup (GFIG) study. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Jan; 20 (1): 75–81. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181c7f6ccf.
6. Kikkawa F., Nawa A., Tamakoshi K., Ishikawa H., Kuzuya K., Suganuma N., Hattori S., Furui K., Kawai M., Arii Y. Diagnosis of squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Cancer.* 1998 Jun 1; 82 (11): 2 249–55. doi: 10.4103/0976-7800.145169.
7. Ford T.C., Timmins P.F. Successful Treatment of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Ovary Arising Within a Mature Cystic Teratoma. *Clin Ovar Cancer.* 2011; 4 (1): 44–6.
8. Shariat-Torbaghan S., Emami-Aleagha M., Sedighi S., Azadbakht F., Keshvari A., Hajarizadeh B., Rosai J. Squamous Cell Carcinoma Arising in an Ovarian Mature Cystic Teratoma: A Case Report. *Arch Iran Med.* 2009; 12 (2): 186–9.
9. Zakkouri F.A., Ouaouch S., Boutayeb S., Rimani M., Gamra L., Mrabti H., Errihani H. Squamous cell carcinoma in situ arising in mature cystic teratoma of the ovary: a case report. *J Ovarian Res.* 2011; 24 (4): 5. doi: 10.1186/1757-2215-4-5.
10. Park J.Y., Song J.S., Choi G., Kim J.H., Nam J.H. Pure primary squamous cell carcinoma of the ovary: a report of two cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2010 Jul; 29 (4): 328–34. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181c6d965.
11. Nishimura Y., Sekine T., Kobayashi T., Amikura K., Sakamoto H., Tanaka Y. Clinicopathological study of rare histological types of colorectal cancer: multi-institutional questionnaire study. *J Jpn Soc Coloproctol.* 2004; 57: 132–140.
12. Hackethal A., Brueggmann D., Bohlmann M.K., Franke F.E., Tinneberg H.R., Müntstedt K. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol.* 2008 Dec; 9 (12): 1173–80. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70306-1.
13. Pins M.R., Young R.H., Daly W.J., Scully R.E. Primary squamous cell carcinoma of the ovary. Report of 37 cases. *Am J Surg Pathol.* 1996 Jul; 20 (7): 823–33.
14. Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Гурина Л.И., Одинова И.Н., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Юдин С.В., Косых Н.Э. Онкоэпидемиологические исследования в регионе Сибири и Дальнего Востока. Дальневосточный медицинский журнал. 2005; 1: 51–55.
15. Juturi J.V., Francis B., Koontz P.W., Wilkes J.D. Squamous-cell carcinoma of the colon responsive to combination chemotherapy: report of two cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 1999 Jan; 42 (1): 102–9.
16. Fahim F., Al-Salamah S.M., Alam M.K., Al-Akeely M.H. Squamous cell carcinoma of colon and rectum. *Saudi Med J.* 2006 Jun; 27(6): 874–7.
17. Goodfellow P.B., Brown S.R., Hosie K.B., Felley K. Squamous cell carcinoma of the colon in asbestos worker. *Eur J Surg Oncol.* 1999 Dec; 25 (6): 632–3. doi: 10.1053/ejso.1999.0720.
18. Copur S., Ledakis P., Novinski D., Mleczo K.L., Frankforter S., Bolton M., Fruehling R.M., VanWie E., Norvell M., Muhvic J. Squamous Cell Carcinoma of the Colon with an Elevated Serum Squamous Cell Carcinoma Antigen Responding to Combination Chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer.* 2001 May; 1 (1): 55–8. doi: 10.3816/CCC.2001.n.006.
19. Sameer A.S., Syeed N., Chowdri N.A., Paray F.Q., Siddiqi M.A. Squamous cell carcinoma of rectum presenting in a man: a case report. *J Med Case Rep.* 2010 Nov 30; 4: 392. doi: 10.1186/1752-1947-4-392.
20. Adair H.M., Trowell J.E. Squamous cell carcinoma arising in a duplication of the small bowel. *J Pathol.* 1981 Jan; 133 (1): 25–31. doi: 10.1002/path.1711330104.
21. Viamonte M. Primary squamous-cell carcinoma of the small bowel. Report of a case. *Dis. Colon. Rectum.* 1992; 35 (8): 806–809.
22. Hayashi I., Katsuda Y., Muto Y., Fujii Y., Morimatsu M. Tubular adenoma with squamous metaplasia of the sigmoid colon: A case report. *J Surg Oncol.* 1984; 26 (2): 130–134.
23. Cagir B., Nagy M.W., Topham A., Rakinic J., Fry R.D. Adenosquamous carcinoma of the colon, rectum, and anus: epidemiology, distribution, and survival characteristics. *Dis Colon Rectum.* 1999 Feb; 42 (2): 258–63.
24. Masoomi H., Ziogas A., Lin B.S., Barleben A., Mills S., Stamos M.J., Zell J.A. Population-based evaluation of adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2012 May; 55 (5): 509–14. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182420953.
25. Shafaghi A., Askari K., Ashoobi M.T., Mansour-Ghanaei F. Adenosquamous carcinoma of the sigmoid colon: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med.* 2013 May 22; 6 (5): 390–2.
26. Frizelle F.A., Hobday K.S., Batts K.P., Nelson H. Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum: A clinical and histopathologic study. *Dis Colon Rectum.* 2001 Mar; 44 (3): 341–6.
27. Dwivedi R.C., Kazi R., Agrawal N., Chisholm E., St Rose S., Elmihyeh B., Rennie C., Pepper C., Clarke P.M., Keravala C.J., Rhys-Evans P.H., Harrington K.J., Nutting C.M. Comprehensive review of small bowel metastasis from head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2010 May; 46 (5): 330–5. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.01.013.
28. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N., Meijer C.J., Shah K.V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002 Apr; 55 (4): 244–265.
29. Dillner J., Lehtinen M., Bjorge T., Luostarinen T., Youngman L., Jellum E., Koskela P., Gislefoss R.E., Hallmans G., Paavonen J., Sapp M., Schiller J.T., Hakulinen T., Thoresen S., Hakama M. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Sep 3; 89 (17): 1293–9.
30. Gupta J., Pilotti S., Rilke F., Shah K. Association of human papillomavirus type 16 with neoplastic lesions of the vulva and other genital sites by in situ hybridization. *Am J Pathol.* 1987 May; 127 (2): 206–15.
31. Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. *Fields Virology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott–Raven Publishers; 1996. Vol. 2. Shah K.V., Howley P.M. Papillomaviruses: 2077–2109.
32. Zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians.* 1999 Nov-Dec; 111 (6): 581–7.
33. Boyle P., Maisonneuve P., Autier P. Update on cancer control in women. *Int J Gynecol Obstet.* 2000 Aug; 70 (2): 263–303.
34. Kaufman R.H., Bornstein J., Gordon A.N., Adam E., Kaplan A.L., Adler-Storitz K. Detection of human papillomavirus DNA in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1987 Jul; 27 (3): 340–9. doi: 10.1016/0090-8258(87)90256-3.
35. Chiang A.J., Chen D.R., Cheng J.T., Chang T.H. Detection of human papillomavirus in squamous cell carcinoma arising from dermoid cysts. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Oct; 54 (5): 559–66. doi: 10.1016/j.tjog.2015.08.008.

Поступила 30.06.16
Принята в печать 5.09.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Виллерт Алиса Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: avillert@yandex.ru. SPIN-код: 1975-0042.

Завьялов Александр Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: ZavyalovAA@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5510-4043.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146.

Фесик Евгения Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: fesik-evgenija@rambler.ru. SPIN-код: 6622-7291.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5391.

Каракешешева Маргарита Борисовна, кандидат медицинских наук, врач эндоскопического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). SPIN-код: 3247-8685.

Григорьев Евгений Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: adresprostoy@gmail.com. SPIN-код: 2079-2370.

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский государственный университет. (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-код: 2546-0181.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

A CASE REPORT OF MULTIPLE PRIMARY SQUAMOUS CELL CARCINOMAS OF THE OVARY AND SIGMOID COLON

A.B. Villert¹, A.A. Zavyalov^{1,2}, L.A. Kolomiets^{1,2}, E.A. Fesik¹, V.M. Perelmuter^{1,2}, M.B. Karaleshishiva¹, E.G. Grigoryev¹, N.V. Litvyakov¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: avillert@yandex.ru¹

Abstract

Squamous cell ovarian and sigmoid colon carcinomas are extremely rare malignancies. Because of their rarity, it is difficult to investigate the clinical characteristics and prognosis of patients with these malignancies, and therefore, the increased interest in each clinical case report is highly relevant. Multiple primary squamous cell ovarian and sigmoid colon carcinomas are the subject of discussion and differential diagnosis of sigmoid colon cancer with secondary ovarian cancer. Histopathological and clinical characteristics of the tumors were present and evidences in favor of the multiple primary malignancies were given. The association of squamous cell ovarian and sigmoid colon carcinomas with human papilloma virus type 16 was shown.

Key words: squamous cell ovarian carcinoma, squamous cell sigmoid colon carcinoma, multiple primary tumors, human papillomavirus.

REFERENCES

1. Ayhan A., Bukulmez O., Genc C., Karamursel B.S., Ayhan A. Mature cystic teratomas of the ovary: case series from one institution over 34 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Feb; 88 (2): 153–7. doi: 10.1016/S0301-2115(99)00141-4.

2. Comerci J.T. Jr., Licciardi F., Bergh P.A., Gregori C., Breen J.L. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1994 Jul; 84 (1): 22–8.

3. Powell J.R., Haldar K. Squamous cell carcinoma arising in a mature cystic teratoma of the ovary – a case series and review of the literature. *Eur Oncol Hematol.* 2013; 9 (1): 17–20. doi: 10.17925/EOH.2013.09.1.17.

4. Hurwitz J.L., Fenton A., McCluggage W.G., McKenna S. Squamous cell carcinoma arising in a dermoid cyst of the ovary: a case series. *BJOG*. 2007; 114: 1283–1287. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01478.x.
5. Gainford M.C., Tinker A., Carter J., Petru E., Nicklin J., Quinn M., Hammond I., Elit L., Lenhard M., Friedlander M. Malignant transformation within ovarian dermoid cysts: an audit of treatment received and patient outcomes. An Australia New Zealand gynaecological oncology group (ANZGOG) and gynaecological cancer intergroup (GFIG) study. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Jan; 20 (1): 75–81. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181c7f1ccf.
6. Kikkawa F., Nawa A., Tamakoshi K., Ishikawa H., Kuzuya K., Suganuma N., Hattori S., Furui K., Kawai M., Arai Y. Diagnosis of squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Cancer*. 1998 Jun 1; 82 (11): 2 249–55. doi: 10.4103/0976-7800.145169.
7. Ford T.C., Timmins P.F. Successful Treatment of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Ovary Arising Within a Mature Cystic Teratoma. *Clin Ovar Cancer*. 2011; 4 (1): 44–6.
8. Shariat-Torbaghan S., Emami-Aleagha M., Sedighi S., Azadbakht F., Keshvari A., Hajrizadeh B., Rosai J. Squamous Cell Carcinoma Arising in an Ovarian Mature Cystic Teratoma: A Case Report. *Arch Iran Med*. 2009; 12 (2): 186–9.
9. Zakkouri F.A., Ouaouch S., Boutayeb S., Rimani M., Gamra L., Mrabti H., Errihani H. Squamous cell carcinoma in situ arising in mature cystic teratoma of the ovary: a case report. *J. Ovarian Res.* 2011; 24 (4): 5. doi: 10.1186/1757-2215-4-5.
10. Park J.Y., Song J.S., Choi G., Kim J.H., Nam J.H. Pure primary squamous cell carcinoma of the ovary: a report of two cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2010 Jul; 29 (4): 328–34. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181c6d965.
11. Nishimura Y., Sekine T., Kobayashi T., Amikura K., Sakamoto H., Tanaka Y. Clinicopathological study of rare histological types of colorectal cancer: multi-institutional questionnaire study. *J Jpn Soc Coloproctol*. 2004; 57: 132–140.
12. Hackethal A., Brueggmann D., Bohlmann M.K., Franke F.E., Tinneberg H.R., Münstedt K. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol*. 2008 Dec; 9 (12): 1173–80. doi: 10.1016/S1470-2045-(08)70306-1.
13. Pins M.R., Young R.H., Daly W.J., Scully R.E. Primary squamous cell carcinoma of the ovary. Report of 37 cases. *Am J Surg Pathol*. 1996 Jul; 20 (7): 823–33.
14. Pisareva L.F., Choinzonov E.L., Gurina L.I., Odintsova I.N., Shoikhet Ya.N., Lazarev A.F., Yudin S.V., Kosykh N.E. Epidemiological research of cancer in the region of Siberia and Far East. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2005; 1: 51–55. [in Russian]
15. Juturi J.V., Francis B., Koontz P.W., Wilkes J.D. Squamous-cell carcinoma of the colon responsive to combination chemotherapy: report of two cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 1999 Jan; 42 (1): 102–9.
16. Fahim F., Al-Salamah S.M., Alam M.K., Al-Akeely M.H. Squamous cell carcinoma of colon and rectum. *Saudi Med J*. 2006 Jun; 27(6): 874–7.
17. Goodfellow P.B., Brown S.R., Hosie K.B., Felley K. Squamous cell carcinoma of the colon in asbestos worker. *Eur J Surg Oncol*. 1999 Dec; 25 (6): 632–3. doi: 10.1053/ejso.1999.0720.
18. Copur S., Ledakis P., Novinski D., Mleczo K.L., Frankforter S., Bolton M., Fruehling R.M., VanWie E., Norvell M., Muhvic J. Squamous Cell Carcinoma of the Colon with an Elevated Serum Squamous Cell Carcinoma Antigen Responding to Combination Chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2001 May; 1 (1): 55–8. doi: 10.3816/CCC.2001.n.006.
19. Sameer A.S., Syeed N., Chowdri N.A., Parry F.Q., Siddiqi M.A. Squamous cell carcinoma of rectum presenting in a man: a case report. *J Med Case Rep*. 2010 Nov 30; 4: 392. doi: 10.1186/1752-1947-4-392.
20. Adair H.M., Trowell J.E. Squamous cell carcinoma arising in a duplication of the small bowel. *J Pathol*. 1981 Jan; 133 (1): 25–31. doi: 10.1002/path.1711330104.
21. Viamonte M. Primary squamous-cell carcinoma of the small bowel. Report of a case. *Dis. Colon. Rectum*. 1992; 35 (8): 806–809.
22. Hayashi I., Katsuda Y., Muto Y., Fujii Y., Morimatsu M. Tubular adenoma with squamous metaplasia of the sigmoid colon: A case report. *J Surg Oncol*. 1984; 26 (2): 130–134.
23. Cagir B., Nagy M.W., Topham A., Rakinic J., Fry R.D. Adenosquamous carcinoma of the colon, rectum, and anus: epidemiology, distribution, and survival characteristics. *Dis Colon Rectum*. 1999 Feb; 42 (2): 258–63.
24. Masoomi H., Ziogas A., Lin B.S., Barleben A., Mills S., Stamos M.J., Zell J.A. Population-based evaluation of adenosquamous carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2012 May; 55 (5): 509–14. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182420953.
25. Shafaghi A., Askari K., Ashoobi M.T., Mansour-Ghanaei F. Adenosquamous carcinoma of the sigmoid colon: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med*. 2013 May 22; 6 (5): 390–2.
26. Frizelle F.A., Hobday K.S., Batts K.P., Nelson H. Adenosquamous and squamous carcinoma of the colon and upper rectum: A clinical and histopathologic study. *Dis Colon Rectum*. 2001 Mar; 44 (3): 341–6.
27. Dwivedi R.C., Kazi R., Agrawal N., Chisholm E., St Rose S., Elmlyeh B., Rennie C., Pepper C., Clarke P.M., Keravala C.J., Rhys-Evans P.H., Harrington K.J., Nutting C.M. Comprehensive review of small bowel metastasis from head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2010 May; 46 (5): 330–5. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.01.013.
28. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N., Meijer C.J., Shah K.V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002 Apr; 55 (4): 244–265.
29. Dillner J., Lehtinen M., Bjorge T., Luostarinen T., Youngman L., Jellum E., Koskela P., Gislefoss R.E., Hallmans G., Paavonen J., Sapp M., Schiller J.T., Hakulinen T., Thoresen S., Hakama M. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Sep 3; 89 (17): 1293–9.
30. Gupta J., Pilotti S., Rilke F., Shah K. Association of human papillomavirus type 16 with neoplastic lesions of the vulva and other genital sites by in situ hybridization. *Am J Pathol*. 1987 May; 127 (2): 206–15.
31. Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. *Fields Virology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers; 1996. Vol. 2. Shah K.V., Howley P.M. Papillomaviruses: 2077–2109.
32. Zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999 Nov-Dec; 111 (6): 581–7.
33. Boyle P., Maisonneuve P., Autier P. Update on cancer control in women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Aug; 70 (2): 263–303.
34. Kaufman R.H., Bornstein J., Gordon A.N., Adam E., Kaplan A.L., Adler-Storthz K. Detection of human papillomavirus DNA in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1987 Jul; 27 (3): 340–9. doi: 10.1016/0090-8258(87)90256-3.
35. Chiang A.J., Chen D.R., Cheng J.T., Chang T.H. Detection of human papillomavirus in squamous cell carcinoma arising from dermoid cysts. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Oct; 54 (5): 559–66. doi: 10.1016/j.tjog.2015.08.008.

Received 30.06.16

Accepted 5.09.16

ABOUT THE AUTHORS

Villert Alisa B., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: avillert@yandex.ru. SPIN-code: 1975-0042.

Zavyalov Aleksandr A., MD, DSc, Senior Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: ZavyalovAA@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5087-2394.

Kolomiets Larisa A., MD, DSc, Professor, Head of Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6316-1146.

Fesik Evgenia A., MD, PhD, Pathologist, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: fesik-evgenija@rambler.ru. SPIN-code: 6622-7291.

Perelmuter Vladimir M., MD, DSc, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-code: 6252-5391.

Karakeshisheva Margarita B., MD, PhD, Physician, Endoscopic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: adresprostoy@gmail.com. SPIN-code: 3247-8685.

Grigorjev Evgeny G., MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: adresprostoy@gmail.com. SPIN-code: 2079-2370.

Litviakov Nikolay V., DSc, Head of Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nvlity72@yandex.ru. SPIN-code: 2546-0181.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

СЛУЧАЙ ВЫСОКОГО УРОВНЯ НАКОПЛЕНИЯ 18F-ФДГ В ЛЕЙОМИОМЕ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

А.С. Субботин, Н.Г. Афанасьева, О.Н. Чернова

ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск
454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42, e-mail: acsubbotin@yandex.ru

Аннотация

Доброкачественные опухоли пищевода и желудка являются относительно редкими заболеваниями, обычно они представлены лейомиомами. В литературе нет указаний на возможность высокой метаболической активности лейомиом. В представленном клиническом случае лейомиома желудка с переходом на пищевод, в последующем подтвержденная гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями, обладала высоким уровнем накопления 18F-ФДГ.

Ключевые слова: ПЭТ-КТ, 18F-ФДГ, лейомиома пищевода и желудка.

Лейомиомы составляют до 8 % образований пищевода и до 2,5 % новообразований желудка [1–4]. Лейомиомы пищевода чаще встречаются у пациентов в возрасте 20–50 лет (90 % случаев), вдвое чаще у лиц мужского пола, обычно эти образования локализируются в средней и нижней трети пищевода [5, 6]. Лейомиомы размерами более 5 см встречаются редко, а более 10 см считаются гигантскими [7, 8]. Большинство лейомиом протекает бессимптомно. В некоторых случаях наблюдаются дисфагия, чувство распирания или ноющие боли в грудной клетке или эпигастрии, реже встречаются тошнота, рвота, изжога, иногда лейомиомы могут манифестировать кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта или синдромом сдавления верхней полой вены [2–4]. Симптомы могут появляться, как правило, при размерах опухолевого узла более 4,5 см [5].

Важную роль в диагностике лейомиом пищевода и желудка играет рентгенологическое исследование с сульфатом бария, позволяющее в большинстве случаев выявить опухоль. Классическая картина лейомиомы пищевода или желудка представлена ровным округлым дефектом наполнения с четко очерченными контурами и сохраненным рельефом слизистой оболочки. При рентгенологическом исследовании с сульфатом бария в некоторых случаях выявляется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, а лейомиомы пищевода и желудка неотличимы от кист, опухолей средостения и аневризм аорты [2]. Существенную помощь в установлении диагноза лейомиомы играет эндоскопическое исследование, точность которого возрастает при применении эндоскопической ультрасонографии. При этом выявляется субмукозально расположенное образование или сдавление пищевода или желудка извне, при этом слизистая оболочка остается интактной [2, 3, 5]. Лейомиомы могут диагностироваться как

стромальные опухоли, рак, медиастинальные объемные образования [6].

Применение ПЭТ-КТ при лейомиомах ограничено дифференциальной диагностикой со злокачественными образованиями. При этом критерием, служащим для разграничения, является высокая метаболическая активность, определяющаяся в злокачественных образованиях. Для лейомиом типично отсутствие повышения метаболической активности. При анализе литературы нами не были найдены сведения о способности лейомиом активно накапливать 18F-ФДГ.

Представлен интересный случай лейомиомы, который встретился в диагностической практике отделения радионуклидной диагностики ГБУЗ ЧОКОД при проведении позитронно-эмиссионной томографии.

Пациент мужского пола, 54 года, не предъявлявший активных жалоб. Из анамнеза известно, что 6 мес назад по поводу рака прямой кишки пациенту была выполнена передняя резекция прямой кишки; гистологическое заключение – умереннодифференцированная аденокарцинома с прорастанием мышечного слоя стенки кишки, в краях резекции определялись клетки опухоли. В последующем, при проведении рентгенографии грудной клетки для исключения метастатического поражения легких было выявлено объемное образование средостения, для уточнения природы которого было проведено МСКТ-исследование органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастным усилением. В нижнем этаже заднего средостения обнаружено крупное объемное образование аксиальными размерами 104×57 мм, краниокаудальной протяженностью около 100 мм. При интерпретации МСКТ изображений необходимо было дифференцировать метастатическое поражение и первичную опухоль.

Кроме того, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено объемное образование, пункцию которого провести не удалось. По данным фиброэзофагогастродуоденоскопии с эндо-УЗИ были определены признаки сдавления извне пищевода в нижней трети, без признаков инвазии слизистой оболочки. Рентгеноскопия пищевода выявила врожденный укороченный пищевод.

Пациенту было выполнено ПЭТ-КТ исследование по методике Whole Body. Подготовка к исследованию заключалась в следующем: вечером и утром накануне исследования была сделана очистительная клизма, с момента последнего приема пищи перед исследованием прошло не менее 6 ч.

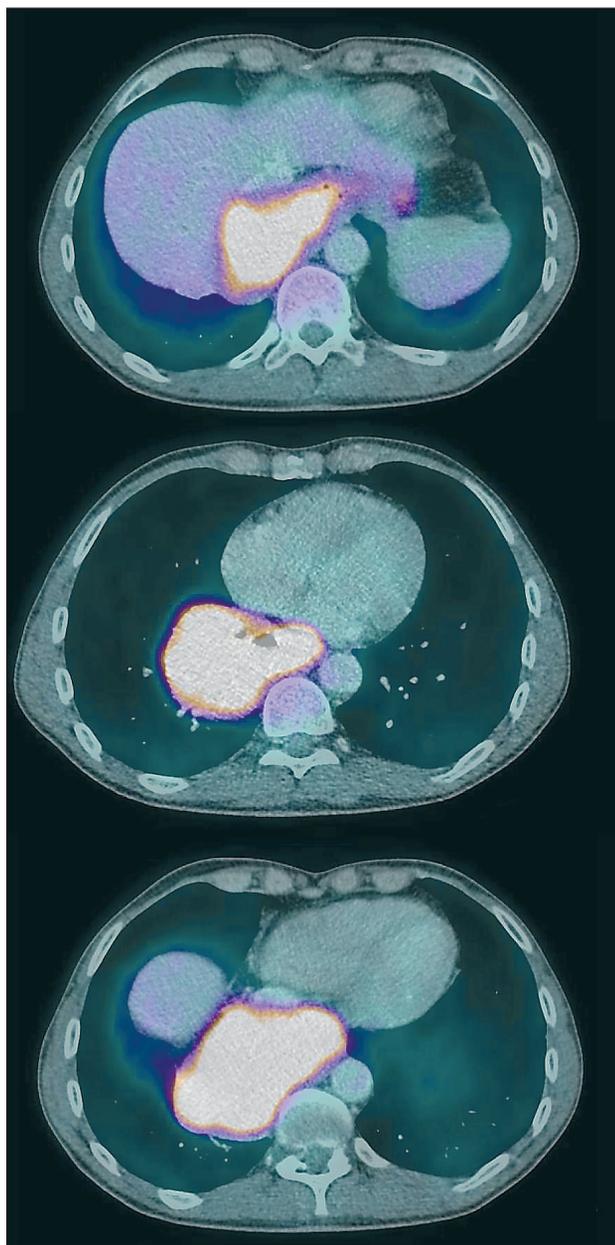


Рис. 1. ПЭТ-КТ-сканы аксиальной проекции на различных уровнях. Лейомиома пищевода и желудка. В проекции всей опухоли отмечается равномерная, высокая метаболическая активность (SUVmax=17,1)

С целью контрастирования кишечника пациент принимал перорально водорастворимый рентгеноконтрастный препарат в количестве 20 мл, разведенный в 1500 мл негазированной воды. Перед введением РФП был проведен гликемический контроль, при котором уровень глюкозы крови находился в пределах нормальных значений. Внутривенно пациенту было введено 348 МБк ^{18}F -фтордезоксиглюкозы, длительность распределения РФП составила 90 мин. На этот период была ограничена двигательная и артикуляционная активность. После проведения нативного МСКТ была выполнена ПЭТ с разделением на 6 кроватей, длительность сканирования каждой кровати составляла 3 мин. После завершения ПЭТ-сканирования проведены контрастные фазы МСКТ: артериальная и венозная, введение неионного рентгеноконтрастного препарата с концентрацией йода 300 мг/мл в объеме 100 мл осуществлялось болюсным инъектором со скоростью 3 мл/с. Проведена оценка совмещенных ПЭТ-КТ-сканов и всех фаз МСКТ-сканов без совмещения с ПЭТ-изображениями.

При оценке МСКТ-компонента в нижнем этаже средостения визуализировалось крупное объемное образование неправильной формы с четкими ровными контурами, распространявшееся в правый гемиторакс, оттеснявшее правое легкое и распространявшееся через пищеводное отверстие диафрагмы в брюшную полость и незначительно оттеснявшее сердце и печень вперед. Размеры образования: аксиальные – 104×56 мм, вертикальный – 101 мм. Образование имело однородную структуру, накопление рентгеноконтрастного вещества равномерное – от +41 – +53 ед.Х. до +64 – +70 ед.Х., максимальное – в венозную фазу. Образование прилежало к обоим предсердиям, телам $\text{Th}_{\text{VIII-X}}$ задней стенке нижней полой вены, дорзальной поверхности правой доли печени, кардиальному отделу и частично ко дну желудка, с четко дифференцируемыми границами между заинтересованными органами. Верхним полюсом образование интимно прилежало к правой нижней легочной вене, левый край образования на широком протяжении прилежал к нисходящей аорте, границы между ними четко дифференцировались, также левый край образования частично покрывался медиастинальной плеврой. Правым краем образование латерально оттесняло правое легкое, граница между ними была четкая, за счет компрессии паренхимы правого легкого, прилегающая к образованию, имела пониженную воздушность. В структуре образования определялся просвет пищевода, границы между его стенкой и образованием – нечеткие, что было объяснено их изоденсивностью. При оценке ПЭТ изображений была определена диффузная высокая метаболическая активность образования, SUVmax достигал 17,1 (рис. 1). Для оценки кор-

ректности рассчитанного показателя SUVmax была измерена метаболическая активность в проекции нисходящего отдела грудной аорты и паренхимы печени, данные показатели составили 1,4 и 2,1 соответственно.

Заключение: по данным ПЭТ-КТ в нижнем этаже заднего средостения определяется метаболически активное образование, которое распространяется в брюшную полость. С учетом компрессии окружающих структур и отсутствии достоверных признаков инвазии, наличии четких контуров и однородной структуры, вероятно, что образование имеет доброкачественную природу, однако высокая метаболическая активность не позволила исключить злокачественный характер процесса. Рекомендована биопсия для гистологической верификации.

С этой целью была выполнена диагностическая торакотомия, при которой в нижнем этаже заднего средостения выявлена плотно-эластическая, ограниченно смещающаяся, овоидная опухоль, размерами 120×100×90 мм, верхний край которой определялся на уровне легочной связки. При дальнейшей ревизии, в том числе с применением интраоперационной ФЭГДС, определено укорочение пищевода, опухоль исходила из стенки кардиального отдела желудка с распространением на нижнюю треть пищевода, верхнюю треть желудка, с их сдавлением, но без признаков инвазии в слизистую оболочку. Проведена биопсия опухоли.

При гистологическом исследовании было установлено, что опухоль состоит из хаотично ориентированных пучков веретенчатых клеток, митозы в ядрах опухолевых клеток не определялись. Признаков инфильтрации опухолевой ткани иммунокомпетентными клетками не обнаружено. **Гистологическое заключение:** веретенчатая мягкотканая опухоль желудка. Для дифференциального диагноза между стромальной опухолью желудочно-кишечного тракта (GIST), лейомиомой и уточнения потенциала злокачественности проведено иммуногистохимическое исследование, при котором выявлена мембранная и цитоплазматическая экспрессия опухолевыми клетками актина, миозина и десмина. **Заключение:** мягкотканое новообразование желудка с иммунофенотипом лейомиомы.

Таким образом, в представленном случае доброкачественная опухоль, а именно гигантская лейомиома пищевода и желудка, характеризовалась высокой метаболической активностью, что является характерным признаком злокачественных новообразований и не типично для доброкачественных. Тщательная оценка данных МСКТ-компонента исследования позволила высказать предположение о доброкачественности образования, несмотря на его высокую метаболическую активность. В доступной литературе сведений о подобных доброкачественных образованиях, активно накапливающих 18F-ФДГ, не найдено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Madan A.K., Frantzides C.T., Keshavarzian A., Smith C. Laparoscopic Wedge Resection of Gastric Leiomyoma. JSL. 2004 Jan-Mar; 8 (1): 77–80.
2. Solomon M.P., Rosenblum H., Rosato F.E. Leiomyoma of the Esophagus. Annals of Surgery. 1984; 199(2): 246–8.
3. Branham M.T., Pellicer M., Campoy E., Palma M., Correa A., Roqué M. Epigenetic Alterations in a Gastric Leiomyoma. Case Rep Gastrointest Med. 2014; 2014: 371638. doi: 10.1155/2014/371638.
4. Luh S.P., Hou S.M., Fang C.C., Chen C.Y. Video-thoracoscopic enucleation of esophageal leiomyoma. World J Surg Oncol. 2012 Mar 16; 10: 52. doi: 10.1186/1477-7819-10-52.
5. Mutairi H., Al-Akkad M., Afzal M., Chaudhry I. Giant leiomyoma of the oesophagus with eosinophilic infiltration. BMJ Case Rep. 2013 Nov 13; 2013. pii: bcr2013201343. doi: 10.1136/bcr-2013-201343.
6. Sun X., Wang J., Yang G. Surgical treatment of esophageal leiomyoma larger than 5 cm in diameter: A case report and review of the literature. J Thorac Dis. 2012 Jun 1; 4 (3): 323–6. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.11.02.
7. Hu X., Lee H. Complete thoracoscopic enucleation of giant leiomyoma of the esophagus: a case report and review of the literature. J Cardiothorac Surg. 2014 Feb 14; 9: 34. doi: 10.1186/1749-8090-9-34.
8. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Васильев Н.В., Савенкова О.В., Перельмутер В.М., Тузиков С.А., Самцов Е.Н., Одышев В.М., Авдеев С.В. Отдаленные результаты хирургического лечения гигантской GIST пищевода. Сибирский онкологический журнал. 2012; 1: 71–74.

Поступила 26.08.16
Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Субботин Алексей Сергеевич, врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики, Челябинский окружной клинический онкологический диспансер; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск, Российская Федерация). E-mail: acsubbotin@yandex.ru.

Афанасьева Надежда Геннадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением радионуклидной диагностики, Челябинский окружной клинический онкологический диспансер; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (г. Челябинск, Российская Федерация). E-mail: petcenter74@mail.ru.

Чернова Оксана Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии, Челябинский окружной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Российская Федерация). E-mail: cherox-chel@mail.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

A CASE REPORT OF HIGH 18F- FDG UPTAKE IN LEIOMYOMA OF THE ESOPHAGUS AND STOMACH

A.S. Subbotin, N.G. Afanasyeva, O.N. Chernova

Chelyabinsk Regional Cancer Hospital, Chelyabinsk, Russia
42, Blyukhera Street, 454087-Chelyabinsk, Russia. E-mail: acsubbotin@yandex.ru

Abstract

Benign tumors of the esophagus and stomach are rare lesions and they usually present as leiomyomas. There have been no published reports indicating high metabolic activity of leiomyomas, detected by PET-CT. In the present case, gastric leiomyoma extending into the esophagus was found to have a high 18F-FDG uptake.

Key words: PET-CT, 18-FDG, leiomyoma of the esophagus and stomach.

REFERENCES

1. Madan A.K., Frantzides C.T., Keshavarzian A., Smith C. Laparoscopic Wedge Resection of Gastric Leiomyoma. *JLS*. 2004 Jan-Mar; 8 (1): 77–80.
2. Solomon M.P., Rosenblum H., Rosato F.E. Leiomyoma of the Esophagus. *Annals of Surgery*. 1984; 199 (2): 246–248.
3. Branham M.T., Pellicer M., Campoy E., Palma M., Correa A., Roqué M. Epigenetic Alterations in a Gastric Leiomyoma. *Case Rep Gastrointest Med*. 2014; 2014: 371638. doi: 10.1155/2014/371638.
4. Luh S.P., Hou S.M., Fang C.C., Chen C.Y. Video-thoroscopic enucleation of esophageal leiomyoma. *World J Surg Oncol*. 2012 Mar 16; 10: 52. doi: 10.1186/1477-7819-10-52.
5. Mutairi H., Al-Akkad M., Afzal M., Chaudhry I. Giant leiomyoma of the oesophagus with eosinophilic infiltration. *BMJ Case Rep*. 2013 Nov 13; 2013. pii: bcr2013201343. doi: 10.1136/bcr-2013-201343.

6. Sun X., Wang J., Yang G. Surgical treatment of esophageal leiomyoma larger than 5 cm in diameter: A case report and review of the literature. *J Thorac Dis*. 2012 Jun 1; 4 (3): 323–6. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.11.02.

7. Hu X., Lee H. Complete thoracoscopic enucleation of giant leiomyoma of the esophagus: a case report and review of the literature. *J Cardiothorac Surg*. 2014 Feb 14; 9:34. doi: 10.1186/1749-8090-9-34.

8. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Vasilyev N.V., Savenkova O.V., Perelmuter V.M., Tuzikov S.A., Samitov E.N., Odyshev V.M., Avdeev S.V. Long-term results of surgical treatment of GIST of the esophagus. *Siberian Journal of Oncology*. 2012; 1: 71–74. [in Russian]

Received 26.08.16

Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Subbotin Alexey S., MD, Radiologist, Department of Nuclear Medicine, Chelyabinsk Regional Cancer Hospital, lecturer, Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russian Federation). E-mail: acsubbotin@yandex.ru.

Afanasyeva Nadezhda G., MD, PhD, Head, Department of Nuclear Medicine, Chelyabinsk Regional Cancer Hospital, lecturer, Department of Oncology, Diagnostic Imaging and Radiation Therapy, South-Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russian Federation). E-mail: petcenter74@mail.ru.

Chernova Oxana N., MD, PhD, Head, Department of X-ray, CT and MRI, Chelyabinsk Regional Cancer Hospital (Chelyabinsk, Russian Federation). E-mail: cherox-chel@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

КОНВЕРСИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

А.З. Азанов^{1,3}, А.П. Кошель^{2,3}, С.В. Вторушин³, О.В. Жаркова¹, К.В. Вялова¹,
И.В. Вихлянов¹, Н.Е. Вержбицкая¹, А.С. Ляхов¹

ГБУЗ КО «Кемеровский областной онкологический диспансер», г. Кемерово¹
ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова», Томская обл., г. Северск²
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск³
636013, Томская обл., г. Северск, пер. Чекист, 3, Медицинский центр № 2. E-mail: apk@gastro.tomsk.ru²

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение успешного применения конверсионной химиотерапии у пациента с местнораспространенным колоректальным раком, которая позволила выполнить оперативное вмешательство R₀ у пациента, отнесенного ранее к группе нерезектабельных. Подробно представлены диагностический комплекс и особенности морфологической диагностики до и после химиотерапии. Данное наблюдение демонстрирует возможность проведения радикального лечения больных с местнораспространенным раком прямой кишки с применением неoadъювантной химиотерапии.

Ключевые слова: местнораспространенный рак прямой кишки, конверсионная химиотерапия, регрессия опухоли.

Около 20–25 % всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта приходится на рак прямой кишки (РПК), который по темпам прироста заболеваемости вышел на 1-е место в большинстве развитых стран мира. В России в 2013 г. зарегистрировано 26350 новых случаев рака прямой кишки и ректосигмоидного перехода, в том числе 12812 – у мужчин и 13538 – у женщин. Темп прироста заболеваемости для обоих полов составил с 2003 по 2013 г. – 17,9 %, со среднегодовым темпом прироста в 1,63 % [1, 2].

При этом у 20–35 % больных РПК радикальные операции не могут быть выполнены из-за значительного местного распространения опухоли, либо в связи с наличием отдаленных метастазов [3, 4]. Такой, достаточно большой разброс данных обусловлен, на наш взгляд, отсутствием единого понимания термина «местнораспространенный рак прямой кишки». В литературе и практике достаточно часто данный термин трактуется по-разному, не только в разных странах, но и в разных клиниках одной страны и даже в одной и той же клинике, но в разные временные периоды. Очень часто в отечественной литературе сравнивают термин «местнораспространенный» и «locally advanced» (местно прогрессирующий). Однако к последнему зарубежные исследователи чаще всего относят запущенные операбельные формы рака прямой кишки с наличием негативных прогностических факторов, при этом резектабельность и инвазия соседних структур не являются основными критериями включения в эту группу. По мнению

С.С. Гордеева и др. [5], целесообразно сопоставлять российский термин «местнораспространенный рак прямой кишки» с английским «fixed or tethered rectal cancer» (фиксированный или малоподвижный рак прямой кишки). В 2013 г. группой Beyond TME collaborative было предложено следующее определение местнораспространенного рака прямой кишки: это любые опухоли прямой кишки, для удаления которых в объеме R₀, на основании данных предоперационной МРТ, потребуются расширение объема резекции за пределы мезоректального слоя [6]. В настоящее время это определение является наиболее часто употребляемым в международном сообществе и используется для выделения групп пациентов в клинических исследованиях.

При отсутствии противопоказаний всем больным раком прямой кишки T₃₋₄N_xM₀ проводится комплексное лечение, включающее предоперационную лучевую терапию и последующую операцию. Неопределенной остаётся тактика ведения пациентов, когда выполнение стандартного хирургического вмешательства (под стандартом подразумевается операция с тотальной мезоректумэктомией) недостаточно для радикального удаления опухоли, т.е. когда опухоль инфильтрирует мезоректальную фасцию или распространяется за ее пределы. Методом выбора в лечении больных местнораспространенным раком прямой кишки остается симптоматическое хирургическое лечение с целью ликвидации риска развития кишечной непроходимости (наложение колостомы), паллиативная химиотерапия или химиолучевая терапия,

наконец, выполнение расширенных хирургических вмешательств, вплоть до экзисцерации малого таза и различные комбинации этих методов. И всё же в большинстве случаев результаты лечения остаются неудовлетворительными [7].

Опытном успешного хирургического лечения местнораспространенного рака прямой кишки обладают лишь отдельные многопрофильные отечественные и зарубежные клиники. Суть хирургического лечения при данной форме рака прямой кишки будет заключаться в обеспечении «чистоты» циркулярной границы резекции и радикальности оперативного вмешательства. Достигается это во время расширенных хирургических вмешательств, при которых выполняется резекция нервных сплетений, сосудов или париетальной внутритазовой фасции, а также мультивисцеральные резекции с удалением или частичной резекцией пораженных органов малого таза. При использовании только хирургического подхода у данной категории больных уровень 5-летней выживаемости составляет в среднем 48 %, колеблясь, по сообщениям разных исследователей, от 23 до 76 % [8, 9].

В последнее время в литературе встречаются публикации, касающиеся использования эндоваскулярных вмешательств при раке прямой кишки. Предлагаются, например, эмболизация и химиоэмболизация артериальных сосудов при опухолях прямой кишки как в самостоятельном плане, так и в целях редукции опухоли перед радикальным оперативным вмешательством. Однако данные публикации единичны, противоречивы, имеют ряд методологических погрешностей, таких как количество используемых артериальных бассейнов для химиоэмболизации, использование и выбор эмболизирующих агентов и др. [10, 11].

Химиолучевая терапия (ХЛТ) при местнораспространенном раке прямой кишки может применяться как в качестве самостоятельного метода, так и с целью редукции опухолевой массы, позволяющей в дальнейшем выполнить радикальное хирургическое вмешательство, снизить частоту местных рецидивов и, вероятно, увеличить общую выживаемость пациентов [7]. Стандартом лучевого компонента является пролонгированное предоперационное облучение стандартным фракционированием (разовая очаговая доза 1,8–2,0 Гр на изоцентр, 5 раз в неделю, суммарная очаговая доза 45–50 Гр). Объем мишени лучевого воздействия в соответствии с рекомендациями Международной комиссии радиационных единиц и измерений включает область крестца и пресакральное пространство, заднюю стенку мочевого пузыря, предстательную железу или влагалище. В целом ХЛТ местнораспространенного рака прямой кишки на базе 5-фторурацила или фторпиримидинов 2–3-го поколения дает не менее 30 % объективных ответов опухолей [12]. Частота наблюдаемых регрессий (pT_0) колеблется в пределах 15–31 %.

При использовании комбинации XELOX частота полных морфологически подтвержденных регрессий первичной опухоли может составлять 14–19 %, объективных ответов – до 55–58 %. Оксалиплатин является одним из наиболее эффективных препаратов, при назначении его в монорежиме при местнораспространенном раке прямой кишки удается получить до 20 % редукции опухоли [13].

В последнее время в литературе, посвященной лечению колоректального рака, появилось понятие «конверсионная» химиотерапия, означающее, что в случае эффективного лекарственного лечения первично-нерезектабельный процесс может быть расценен как резектабельный за счет уменьшения или исчезновения опухоли [14, 15]. Естественно, чем выше эффективность предоперационной химиотерапии, тем больше вероятность выполнения радикальной операции [16]. Обоснования для проведения конверсионной химиотерапии аналогичны ХЛТ: девитализация микрометастазов, уменьшение размеров опухоли, улучшение условий для радикального удаления опухоли, кроме того, возможна оценка чувствительности к проведенной химиотерапии. Рекомендуется проведение интенсивной цитостатической терапии в течение 2–3 мес, при оценке эффекта каждые 1,5–2 мес [17].

Приводим пример эффективного использования конверсионной химиотерапии у пациента с местнораспространенным раком прямой кишки.

Пациент Р., 1960 г.р., впервые обратился в поликлинику ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» Кемеровской области 01.06.15 с жалобами на периодическое урчание в животе, периодические ноющие боли внизу живота после приема пищи. Считает себя больным с весны 2015 г., когда появились сильные боли в животе. Обратился впервые в поликлинику по месту жительства, откуда был направлен в Кемеровскую областную клиническую больницу для прохождения ФКС.

При ФКС (13.05.15) выявлено, что на 10 см выше от ануса имеется сужение прямой кишки, диаметром до 0,6 см, за счёт бордовой, бугристой опухоли, хрящевой плотности при биопсии. Заключение: опухоль прямой кишки. По данным гистологического исследования (№ 5759р, 19.05.15): умереннодифференцированная аденокарцинома. Для дальнейшего лечения пациент направлен в Кемеровский областной клинический онкодиспансер.

При пересмотре микропрепаратов (№№ 10119/10120П, 02.06.15): высоко-, умереннодифференцированная аденокарцинома (рис. 1).

При рентгенографии грудной клетки, УЗИ брюшной полости признаков отдаленного метастазирования не выявлено. Компьютерная (магниторезонансная) томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов

малого таза не проводилась. На основании проведенного обследования выставлен диагноз: рак среднеампулярного отдела прямой кишки $T_4 N_0 M_0$

От предложенного оперативного лечения пациент отказался, однако 10.09.15 он был госпитализирован в онкологическое отделение № 1 Кемеровского областного клинического онкологического диспансера с явлениями частичной обтурационной кишечной непроходимости. При ректальном осмотре, на высоте 10 см от ануса по передней полуокружности определялся нижний полюс опухоли, обтурирующий просвет кишки, верхний полюс не достижим.

16.09.15 выполнена операция. При ревизии органов брюшной полости в отлогах местах брюшной полости выявлено небольшое количество свободной жидкости. В среднеампулярном отделе прямой кишки выявлена плотная бугристая опухоль, до 7,0 см в диаметре. Опухоль неподвижная, врастает (?) в крестец. В зону опухолевого конгломерата входит корень брыжейки тонкой кишки. Учитывая местное распространение опухоли и невозможность ее радикального удаления, решено операцию завершить формированием колостомы.

Диагноз после операции: рак среднеампулярного отдела прямой кишки, инвазия в брыжейку тонкой кишки, крестец. Состояние после пробной лапаротомии, колостомии от 16.09.15.

Принято решение о проведении курсов полихимиотерапии (ПХТ) с целью попытки конверсии опухолевого процесса в операбельный. Для оценки распространенности опухолевого процесса перед предстоящими курсами ПХТ, а также для последующей оценки эффективности лечения была проведена компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с контрастированием (28.09.15), при которой выявлено, что петли толстой кишки на всем протяжении значительно расширены. В брюшной полости и полости малого таза определяется небольшое количество свободной жидкости. Ампулярный отдел прямой кишки и область ректосигмоидного отдела представлены объемным образованием, размерами около 6,7×3,5 см, от окружающих петель тонкой кишки опухоль четко не дифференцируется, просвет прямой кишки не определяется, параректальная клетчатка уплотнена. Признаков инвазии подвздошных сосудов, мочеточников не выявлено. Увеличенных лимфатических узлов не выявлено. Заключение: рак прямой кишки. Состояние после наложения сигмостомы. Асцит.

В условиях онкологического отделения № 1 Кемеровского областного клинического онкологического диспансера с 05.10.15 по 11.11.15 проведено 3 курса конверсионной ПХТ по схеме FOLFOXIRI (Иринотекан – 165 мг/м², внутривенно; Оксалиплатин –

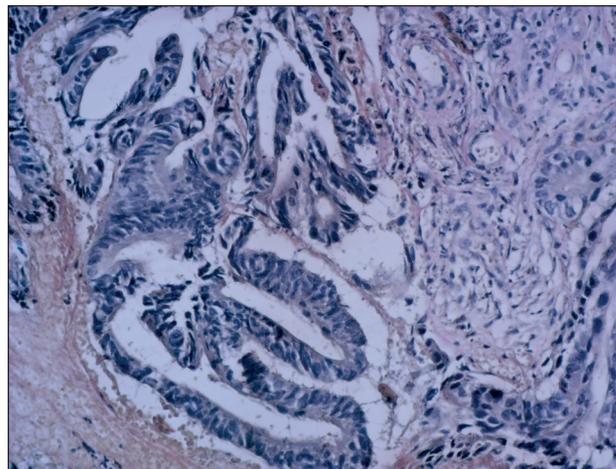


Рис. 1. Микрофото. Структура опухоли до проведения химиотерапии. Аденокарцинома умеренной степени дифференцировки с умеренно выраженной стромой. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

85 мг/м², внутривенно; Лейковорин – 200 мг/м², внутривенно; 5-Фторурацил – 3200 мг/м², внутривенно). Интервалы между курсами составляли 2 нед. Токсических реакций не было.

При контрольной МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с контрастированием (08.12.15) отмечается положительная динамика по сравнению с данными МСКТ от 28.09.15. Практически полностью купированы признаки асцита (следы жидкости отмечаются по ходу задненижнего контура правой доли печени), улучшилась визуализация органов за счет увеличения объема жировой клетчатки в брюшной полости, забрюшинном пространстве, увеличился объем подкожно-жировой клетчатки. Выявленное ранее образование в области прямой кишки и ректосигмоидного перехода, как отображение неравномерного циркулярного утолщения стенок, в настоящий момент уменьшилось, представляется как петля кишки со сниженной васкуляризацией стенки. Контуры кишки на этом протяжении достаточно четкие.

Учитывая положительную динамику, принято решение о проведении повторного оперативного вмешательства. 15.12.15 под общей анестезией выполнена комбинированная резекция прямой кишки с резекцией илеоцекального угла. С учетом объема резекции принято решение первым этапом выполнить операцию по типу Гартмана. Течение послеоперационного периода без осложнений, заживление первичным натяжением. Пациент выписан из стационара на 14-е сут после операции.

Морфологическое исследование операционного материала (№№ 8319/8342X, 15.12.15): лечебный патоморфоз IV степени по шкале Dworak/Лавниковой (рис. 2).

Окончательный диагноз: Рак среднеампулярного отдела прямой кишки. $cT_{4b} N_0 M_0$, инвазия в

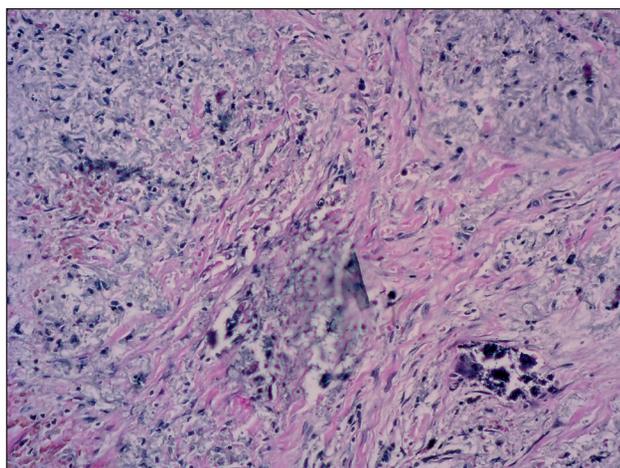


Рис. 2. Микрофото. В препаратах из операционного материала отсутствует опухолевая ткань, признаки лечебного патоморфоза IV степени. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

брыжейку тонкой кишки, крестец(?). Состояние после пробной лапаротомии, колостомии от 16.09.15, 3 курсов конверсионной химиотерапии по схеме FOLFOXIRI с полной морфологической регрессией опухоли (патоморфоз IV степени), комбинированная резекция прямой кишки R0 по типу Гартмана с резекцией илеоцекального угла (15.12.15), урT₀N₀M₀.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тахауов Р.М., Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Карнов А.Б., Одинова И.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Томской области. Здравоохранение Российской Федерации. 2003; 2: 30–32.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 236 с.
3. Алиев В.А., Барсуков Ю.А., Николаев А.В., Тамразов Р.И., Мамедли З.З., Атрощенко А.О., Кузьмичев Д.В. Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами: обоснование циторедуктивных операций и перспективы – взгляд хирурга. Онкологическая колопроктология. 2012; 4: 15–21.
4. Барсуков Ю.А., Алиев В.А., Кузьмичев Д.В., Татаев И.Ш., Мадьяров Ж.М., Ковалёва Ю.Ю., Овчинникова А.И., Дурдыклычев И.Н. Успешный опыт комплексного лечения больных местнораспространенным и метастатическим раком (аденокарциномой) анального канала: клинические наблюдения. Онкологическая колопроктология. 2015; 5 (3): 42–50.
5. Гордеев С.С., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Царюк В.Ф., Перевоицков А.Г. Местнораспространенный рак прямой кишки (mppРПК): определение, классификация, современные методы лечения. Вестник Московского онкологического общества. 2014; 2: 2–6.
6. Beyond TME Collaborative. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. Br J Surg. 2013. 100 (8): 1009–14. doi: 10.1002/bjs.9192.
7. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2012; 6: 5–12.
8. Царьков П.В., Тулина И.А., Федоров Д.Н., Кравченко А.Ю., Самофалова О.Ю. Отдаленные результаты хирургического лечения

С учетом полной регрессии опухоли адъювантная химиотерапия не назначалась. При контрольном обследовании через 4 мес после завершения лечения данных за прогрессирование заболевания нет.

Таким образом, проведение курсов конверсионной полихимиотерапии по схеме FOLFOXIRI при местнораспространенном раке прямой кишки позволило выполнить у пациента, отнесенного ранее к группе нерезектабельных, оперативное вмешательство в рамках R0.

Заключение. В настоящее время отсутствует единая тактика лечения пациентов с местнораспространенным РПК. С одной стороны, это обусловлено сложностями определения термина «местнораспространенный рак прямой кишки» в отечественной и зарубежной литературе, а с другой – границами эффективности хирургического вмешательства и химиолучевой терапии. При этом каждый метод лечения имеет факторы, ограничивающие его применение: опухолевый стеноз прямой кишки, ректальное кровотечение и т.д. В случае невозможности проведения экстрафасциальных, комбинированных хирургических вмешательств лечение таких пациентов следует направить на максимальную редукцию опухоли с целью перевода распространенного процесса в резектабельный.

местнораспространенного рака прямой кишки с использованием экстрафасциального принципа выделения. РЖГТК. 2010; 20 (4): 75–82.

9. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции? Практическая онкология. 2014; 15 (2): 93–100.
10. Corsale I., Foglia E., Mandato M., Rigutini M. Intestinal occlusion caused by malignant neoplasia of the colon: surgical strategy. G Chir. 2003 Mar; 24 (3): 86–91.
11. Олышанский М.С., Коротких Н.Н., Евсеев В.В. Ближайшие и отдаленные результаты использования селективной масляной химиоэмболизации ректальных артерий в комплексном лечении рака прямой кишки. Медицинские науки. 2012; 2: 321–324.
12. Bossset J.F., Magnin V., Maingon P., Mantion G., Pelissier E.P., Mercier M., Chaillard G., Horiot J.C. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jan 15; 46 (2): 323–7.
13. Тюреева Е.И. Химиолучевое лечение рака прямой кишки. Практическая онкология. 2008; 9 (1): 31–38.
14. Choti M.A., Kaloma F., de Oliveira M.L., Nour S., Garrett-Mayer E.S., Sheth S., Pawlik T.M. Patient variability in intraoperative ultrasonographic characteristics of colorectal liver metastases. Arch Surg. 2008 Jan; 143 (1): 29–34.
15. Grothey A. Improving the Odds for a Patient With Potentially Curable Stage IV Colorectal Cancer: A Question of Chemosensitivity. Gastrointest Cancer Res. 2008. Sep; 2 (5): 258–260.
16. Folprecht G., Grothey A., Alberts S., Raab H.R., Köhne C.H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol. 2005. Aug; 16 (8): 1311–19.
17. Лекарственное лечение рака желудка и колоректального рака / Под ред. В.А. Горбуновой. М., 2011. 390 с.

Поступила 3.06.16

Принята в печать 30.10.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Азанов Артур Закирчинович, врач-онколог, Областной клинический онкологический диспансер (г. Кемерово, Российская Федерация); аспирант кафедры хирургии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: artur_zakir@mail.ru

Кошель Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова», заведующий кафедрой хирургии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: apk@gastro.tomsk.ru. SPIN-код: 3403-0894.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Жаркова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача, Областной клинический онкологический диспансер (г. Кемерово, Российская Федерация). E-mail: olga_zharkova@rambler.ru

Вялова Ксения Владимировна, врач-онколог, Областной клинический онкологический диспансер (г. Кемерово, Российская Федерация); аспирант кафедры хирургии ФПК и ППС, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация).

Вихлянов Игорь Владиславович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача, Областной клинический онкологический диспансер (г. Кемерово, Российская Федерация). E-mail: vixlyanov64@mail.ru.

Вержбицкая Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением, Кемеровское областное патологоанатомическое бюро (г. Кемерово, Российская Федерация). E-mail: keu-73@mail.ru.

Ляхов Андрей Сергеевич, заведующий отделением лучевой диагностики, Областной клинический онкологический диспансер (г. Кемерово, Российская Федерация). E-mail: lyakhovAn@yandex.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

CONVERSION CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER: A CASE REPORT

A.Z. Azanov^{1,3}, A.P. Koshel^{2,3}, S.V. Vtorushin³, O.V. Zharkova¹, K.V. Vyalova¹, I.V. Vikhlyanov¹, N.E. Verzhbitskaya¹, A.S. Lyakhov¹

Kemerovo Regional Cancer Center, Kemerovo¹

G.K. Zherlov Medical Center, Seversk, Tomsk region²

Siberian State Medical University, Tomsk³

3, Chekist Street, 636013-Seversk, Tomsk region, Russia. E-mail: apk@gastro.tomsk.ru²

Abstract

We present a case report of locally advanced colorectal cancer that responded successfully to conservation chemotherapy allowing R₀ resection to be performed. Morphological characteristics prior to and after chemotherapy have been described in detail. This case report demonstrates the feasibility of performing radical treatment for patients with locally advanced rectal cancer using neoadjuvant chemotherapy.

Key words: locally advanced rectal cancer, conversion chemotherapy, tumor regression.

REFERENCES

1. Takhaov R.M., Choinzonov E.L., Pisareva L.F., Karpov A.B., Odintsova I.N. The incidence of malignant tumors of the population of Tomsk region. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2003; 2: 30–32. [in Russian]
2. State of cancer care in Russia in 2014 / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2016. 236 p. [in Russian]
3. Aliyev V.A., Barsukov Yu.A., Nikolayev A.V., Tamrazov R.I., Mamedli Z.Z., Atroshchenko A.O., Kuzmichev D.V. Colorectal cancer with synchronous distant metastases: rationale for cytoreductive surgery and its perspectives – a surgeons view. *Oncological coloproctology*. 2012; 4: 15–21. [in Russian]
4. Barsukov Yu.A., Aliev V.A., Kuzmichev D.V., Tataev I.Sh., Mad'yarov Zh.M., Kovaleva Yu.Yu., Ovchinnikova A.I., Durdyklychev I.N. Successful experience in combination treatment for locally advanced

and metastatic cancer (adenocarcinoma) of the anal canal: clinical cases. *Oncological coloproctology*. 2015; 5 (3): 42–50. [in Russian]

5. Gordeev S.S., Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Tzaruk V.F., Per-evosshikov A.G. Locally advanced (fixed & tethered) rectal cancer: definitions, classifications, current treatment options. *Bulletin of the Moscow cancer society*. 2014; 2: 2–6. [in Russian]

6. Beyond TME Collaborative. Consensus statement on the multi-disciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg*. 2013. 100 (8): 1009–14. doi: 10.1002/bjs.9192.

7. Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Sam-tsov E.N. Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemotherapy for rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012. 6: 5–12. [in Russian]

8. *Tsarkov P.V., Tulina I.A., Fedorov D.N., Kravchenko A.Yu., Samofalova O.Yu.* Long-term results of surgical treatment of locally advanced rectal cancer using extrafascial principle of separation. *Russian J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2010; 20 (4): 75–82. [in Russian]
9. *Afanas'ev S.G., Dobrodeev A.Ju.* Cytoreductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytoreduction?). *Prakticheskaja onkologija.* 2014; 15 (2): 93–100. [in Russian]
10. *Corsale I., Foglia E., Mandato M., Rigutini M.* Intestinal occlusion caused by malignant neoplasia of the colon: surgical strategy. *G Chir.* 2003 Mar; 24 (3): 86–91.
11. *Olshansky M.S., Korotkikh N.N., Evteev V.V.* Immediate and long term results of using selective chemoembolization of rectal arteries in the complex treatment of rectal cancer. *Medical science.* 2012; 2: 321–324. [in Russian]
12. *Bosset J.F., Magnin V., Maingon P., Mantion G., Pelissier E.P., Mercier M., Chaillard G., Horiot J.C.* Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jan 15; 46 (2): 323–7.
13. *Tyuryaeva Ye.I.* Chemoradiotherapy of rectal cancer. *Practical Oncology.* 2008; 9 (1): 31–38. [in Russian]
14. *Choti M.A., Kaloma F., de Oliveira M.L., Nour S., Garrett-Mayer E.S., Sheth S., Pawlik T.M.* Patient variability in intraoperative ultrasonographic characteristics of colorectal liver metastases. *Arch Surg.* 2008 Jan; 143 (1): 29–34.
15. *Grothey A.* Improving the Odds for a Patient With Potentially Curable Stage IV Colorectal Cancer: A Question of Chemosensitivity. *Gastrointest Cancer Res.* 2008. Sep; 2 (5): 258–260.
16. *Folprecht G., Grothey A., Alberts S., Raab H.R., Köhne C.H.* Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol.* 2005. Aug; 16 (8): 1311–19.
17. *Drug treatment of gastric cancer and colorectal cancer / Ed. by V.A. Gorbunova. M., 2011. 390 p. [in Russian]*

Received 3.06.16
Accepted 30.10.16

ABOUT THE AUTHORS

Azanov Artur Z., Oncologist, Regional Clinical Cancer Center (Kemerovo, Russia); Postgraduate of the Surgery Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: artur_zakir@mail.ru.

Koshel Andrey P., MD, DSc, Professor, Head Physician of G.K. Zherlov Medical Center; Head of Surgery Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: apk@gastro.tomsk.ru, SPIN-code: 3403-0894.

Vtorushin Sergey V., MD, DSc, Professor, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2442-4720.

Zharkova Olga V., MD, PhD, Deputy Chief Physician, Regional Clinical Cancer Center (Kemerovo, Russia). Russia. E-mail: olga_zharkova@rambler.ru.

Vyalova Ksenia V., Oncologist, Regional Clinical Cancer Center (Kemerovo, Russia); postgraduate of the Surgery Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia).

Vihlyanov Igor V., MD, DSc, Deputy Chief Physician, Regional Clinical Cancer Center (Kemerovo, Russia). Russia. E-mail: E-mail: vixlyanov64@mail.ru.

Verzhbitskaya Natalia E., MD, PhD, Head of Anatomic Pathology Department, Kemerovo Regional Anatomic Pathology Bureau (Kemerovo, Russian Federation). E-mail: keu-73@mail.ru.

Lyahov Andrey S., Head of the Diagnostic Imaging Department, Regional Clinical Cancer Center (Kemerovo, Russia). E-mail: lyahovAn@yandex.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПРОБЛЕМНОЙ КОМИССИИ «ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ» НАУЧНОГО СОВЕТА ПО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЯМ ОТДЕЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК И МИНЗДРАВА РОССИИ «РАК НОСОГЛОТКИ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ» (Г. ВЕЛИКИЙ НОВГОРОД, 28 сентября 2016 года)

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ

С.Б. Алиева, А.В. Назаренко, А.М. Мудунов, И.А. Задеренко, Р.Р. Каледин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Задача исследования. Изучение эффективности химиолучевой терапии в зависимости от морфологического варианта рака носоглотки.

Материал и методы. Анализу подвергнуты 197 больных раком носоглотки. В зависимости от морфологического строения опухоли больные были распределены на две основные группы. В первую группу включены пациенты с недифференцированным раком носоглотки (144 больных), во вторую – с плоскоклеточным (53 больных). Больные недифференцированным раком получали химиотерапию препаратами цисплатин + 5-Фторурацил (37 больных) и цисплатин + АСОР (107 больных); плоскоклеточным раком – цисплатин + 5-ФУ. Методика лечения включала один цикл неoadьювантной химиотерапии, второй цикл проводился в середине курса лучевой терапии после подведения к опухоли 40 Гр. Лучевая терапия доводилась до суммарных очаговых доз (СОД) 66–70 Гр.

Результаты. Все больные прошли запланированный курс лечения. Локальные рецидивы выявлены у 12,7 % больных: в группе с плоскоклеточным раком – у 18,8 %, с недифференцированным раком – у 10,4 % больных. Больные с регионарными метастазами по группам лечения соответственно составили 9,4 % и 4,8 %. Отдаленные метастазы выявлены у 11,7 % больных, из них в группе с недифференцированным раком – у 11,8 %, в группе с плоскоклеточным раком – у 11,3 % больных. Общее количество неудач независимо от морфологического варианта опухоли составило 30,5 %, причем в группе с недифференцированным раком – 27,1 %, в группе с плоскоклеточным раком – 39,6 %. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных

составила 68,1 %, 72 % и 60 % соответственно морфологическим вариантам опухоли. Пятилетняя общая выживаемость составила 72,1 %, в том числе для недифференцированного рака – 74 %, для плоскоклеточного рака – 65 %. Отдельно проанализированы результаты лечения больных недифференцированным раком носоглотки в зависимости от варианта химиотерапии. Локальные рецидивы диагностированы у 4,6 % больных, получавших химиотерапию по схеме АСОР + цисплатин, и у 13,5 % больных, пролеченных по схеме цисплатин + 5ФУ. Частота регионарного метастазирования по группам лечения соответственно составила 0,9 % и 16 %. Общее количество неудач независимо от варианта химиотерапии составило 25,6 %: в группе АСОР + цисплатин – 17,7 %, в группе цисплатин + 5ФУ – 48,6 %. Безрецидивная выживаемость составила соответственно 75 % и 60 %, пятилетняя выживаемость – 76 % и 65 %.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о прямой зависимости результатов лечения от морфологического типа рака носоглотки. Недифференцированный тип опухоли в сравнении с плоскоклеточным более результативно отвечает на проводимое лечение. Использование схемы АСОР + цисплатин позволяет улучшить эффективность лечения в 2 раза. Целесообразно для больных с плоскоклеточными формами рака носоглотки разработать более агрессивную тактику лечения с широким использованием вариантов комбинированной химиолучевой терапии.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВУХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА НОСОГЛОТКИ

Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, Т.И. Дешкина, А.В. Бойко, А.Р. Геворков, А.П. Поляков

«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва

Рак носоглотки (РН) – редкая форма среди всех злокачественных новообразований – от 0,1–3 % и до 2 %, однако основные пики заболеваемости приходятся на наиболее социально активные возрастные группы: 15–25 и 40–60 лет. При этом более 80 % больных по различным причинам обращаются за медицинской помощью в III–IV стадии РН, что существенно ограничивает возможности проведения лучевой (ЛТ) и химиолучевой терапии (ХЛТ), ухудшает непосредственные и отдаленные результаты лечения и приводит к тяжелой инвалидизации. При массивном интракраниальном росте опухоли проведение ХЛТ сопряжено с высокой частотой осложнений и в большинстве случаев с заведомо нерадикальным характером лечения. Последовательное применение ХТ и ЛТ позволяет существенно снизить частоту и степень токсических реакций, полноценно реализовать запланированный объем лечения, радикально излечить и полностью реабилитировать пациента.

Цель исследования – оценить эффективность, токсичность и отдаленные результаты лечения (БВ, ОВ) двух альтернативных режимов химиотерапии при местнораспространенном раке носоглотки (МРРН).

Материал и методы. В исследование включено 70 пациентов с впервые установленным МРРН. С 2004 по 2010 г. в группу А включено 50 пациентов в возрасте от 20 до 71 года (средний возраст – 42 года): 33 мужчины и 17 женщин. Носоглоточный рак диагностирован у 29 пациентов, плоскоклеточный рак – у 21 больного. Распределение по стадиям: $T_{2-3}N_2M_0$ – 4, $T_4N_{0-2}M_0$ – 36, $T_{2-4}N_3M$ – 10 больных. Лечение проводилось по схеме: доцетаксел 75 мг/м² – 1-й день, цисплатин 75 мг/м² – 1-й день, доксорубин 50 мг/м² – 1-й день. В августе 2011 г. начат набор больных в группу В, в которую включено 20 человек в возрасте от 19 до 73 лет (средний возраст – 51 год) – 7 женщин и 13 мужчин. Плоскоклеточный рак диагностирован у 11, недифференцированный носоглоточный тип – у 9 больных. Распределение больных по распространенности процесса в этой группе соответствовало: $T_3N_{1-2}M_0$ – 8, $T_{1-3}N_3M_0$ – 1, $T_4N_{0-2}M_0$ – 7, $T_4N_3M_0$ – 4 больных. Схема ХТ для данной группы: доцетаксел 75 мг/м² – 1-й день, цисплатин 75 мг/м² – 1-й день. Межкурсовой интервал для обеих групп составил 21 день. Эффективность лечения оценивалась по-

сле каждого 3-го курса. Если резорбция опухоли составляла 50 % и более, лечение продолжалось до 6–8 курсов с последующей ЛТ. Лимфаденэктомия (ЛАЭ) выполнялась 3-м этапом у пациентов с исходным метастатическим поражением лимфатических узлов.

Результаты. Общий ответ (ОО) после завершения ХТ в группе А составил 88 % (44 из 50): полная регрессия (ПР) – 48 % (24 больных), в том числе при T_4N_2 , частичная регрессия (ЧР) – в 40 % (20 больных), которым в последующем проведена ЛТ и ЛАЭ. Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 3 (6 %), прогрессирование заболевания в процессе ХТ – у 3 (6 %) пациентов. Медиана наблюдения в данной группе равна 60 мес. Медиана БВ составила 33 мес, медиана ОВ – 38,5 мес. В группе В общий ответ после реализации индукционной химиотерапии (ИХТ) составил 80 % – (16 из 20 больных): ПР опухоли – у 3 (15 %), ЧР – у 13 (65 %), стабилизация – у 2, прогрессирование процесса – у 2 пациентов. Максимальный период наблюдения в этой группе составил 48 мес. Медиана ОВ для всех пациентов составила 33 мес, для умерших от прогрессирования заболевания – 12 мес. Основными проявлениями токсичности в обеих группах были: нейтропения, инфекция, анемия и тромбоцитопения. Нейтропения наблюдалась в группе А: III ст. – 64,4 %, IV ст. – 9,4 %; в группе В: IV ст. – 4,9 %. Инфекция – 12,4 % в первой группе и 1,6 % во второй. Анемия III ст. – 1,2 %. И тромбоцитопения III ст. – 2,1 % в группе А, в группе В – 0 %.

Заключение. ИХТ с включением доцетаксела и цисплатина при МРРН обладает высокой непосредственной эффективностью, что приводит к достижению ОО после ее завершения более чем у 80 % больных и дает возможность реализовать этап ЛТ даже при массивном интракраниальном росте опухоли и исходном неблагоприятном прогнозе. Добавление антрациклинов в схему лечения позволяет качественно изменить достигнутый результат за счет увеличения количества больных с полной резорбцией опухоли с 15 до 48 %. Нужно отметить, что безантрациклиновый режим лечения обладает более благоприятным профилем токсичности, в первую очередь за счет уменьшения частоты и степени гематологических реакций.

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ОПУХОЛЯХ НОСОГЛОТКИ

Е.Л. Дронова

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
МЗ РФ НИИ клинической и экспериментальной радиологии, г. Москва

По данным клинических рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) за 2010 г., заболеваемость носоглотки составляет 1,1 случая на 100 тысяч человек в год. По европейским данным, ежегодно регистрируется до 4 760 новых случаев. В России, по данным, приведенным в клиническом руководстве А.И. Пачеса, в 2013 г. с диагнозом злокачественного образования носоглотки на учет было поставлено 611 человек. За период с января по июнь 2016 г. включительно в РОНЦ компьютерная и магнитно-резонансная томографии были проведены 815 пациентам с онкопатологией орофарингеальной области, из них у 55 (6,7 %) выявлена опухоль носоглотки: 20 пациентам ранее лечение не проводилось, 35 больных проходили повторное исследование для оценки эффекта лечения.

Для обследования данных пациентов было проведено 36 МСКТ (все с внутривенным контрастированием), 12 МРТ и у 7 пациентов было проведено и МСКТ, и МРТ. МРТ и случаи, требующие проведения двух исследований (МСКТ и

МРТ), встречались только у пациентов, проходящих повторные исследования для исключения или подтверждения остаточной опухоли или рецидива. Только 9 пациентам (кому проводилась МРТ) потребовалось введение контрастного препарата.

В РОНЦ принята следующая тактика обследования лучевыми методами пациентов с предварительным диагнозом опухоль носоглотки:

- при первичном обращении выполняется МСКТ с внутривенным усилением;
- при подозрении на наличие интракраниального распространения проводится МРТ с внутривенным усилением;
- при контрольном обследовании после проведенного лечения также выполняется МСКТ с внутривенным усилением;
- при неоднозначной динамике и особенно при расхождении с данными фиброларингоскопии, которая обязательно проводится перед лучевыми методами исследования, рекомендовано проведение МРТ с введением контрастного препарата и использованием DWI последовательности.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА – БАРР У БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ В СЛУЧАЯХ НЕВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

А.В. Игнатова, М.В. Ломая, Н.Б. Сенюта, Т.Е. Душенькина, А.М. Мудунов, В.Э. Гурцевич

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва

Еще в 70-х годах прошлого столетия было показано, что рак носоглотки (РНГ) в эндемичных регионах (южные провинции Китая, страны Юго-Восточной Азии) характеризуется высокими титрами антител к вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ), которые могут быть успешно использованы для диагностики и скрининга этой патологии. Хотя в России РНГ относится к числу редко встречающихся новообразований, недифференцированный гистологический вариант этого заболевания (нРНГ), как и в эндемичном регионе, сопровождается высокими титрами IgG и IgA антител к капсидному (ВКА) и раннему (РА) антигенам вируса.

Материал и методы. Для выявления гуморального ответа к ВЭБ, позволяющего на объективной основе дифференцировать нРНГ от других опухолей головы и шеи (ДОГШ), нами методом

многофакторного анализа разработано решающее правило, основанное на информативности различных серологических маркеров вируса. С помощью указанного метода были отобраны такие сочетания титров вирусоспецифических антител, которые в каждом конкретном случае позволяли дифференцировать нРНГ от ДОГШ с достоверностью, превышающей 90 %. Для проверки диагностической значимости разработанного теста сыроворотку крови 32 больных с метастазами рака в лимфатических узлах шеи из невыявленного первичного очага или с патологическими изменениями в носоглотке или шейных лимфатических узлах неясной природы изучали на наличие IgG и IgA антител к ВКА и РА антигенам ВЭБ. Оценку гуморального ответа больных проводили с помощью решающего правила, получаемые результаты делили на две категории:

положительные – с достоверностью 90 % указывающие на наличие нРНГ, и отрицательные – с такой же степенью достоверности указывающие на его отсутствие.

Результаты. При повторном клинко-морфологическом исследовании у 24 из 32 больных очаг первичной опухоли или иного патологического процесса был обнаружен и установлен заключительный диагноз, который сопоставили с первичным диагнозом, установленным на основании серологического исследования. В результате «серологический» диагноз нРНГ в 12 случаях был подтвержден данными клинко-морфологических исследований. В 2 (6,25 %) случаях результаты серологического тестирования оказались ложно негативными: в лимфоузлах этих больных обнаружены клетки нРНГ. В одном случае высокие титры антител были обнаружены у больного ВЭБ-ассоциированной лимфомой Ходжкина, что характерно для этой патологии. Во всех остальных

случаях по данным серологического исследования получены негативные результаты. Диагноз нРНГ был отвергнут у больных с различными вариантами опухолевого процесса в носоглотке, не относящихся к нРНГ, лимфоаденопатией с поражением шейных лимфатических узлов, у больных с расположением первичной опухоли в отдаленных органах или у больных без выявленного первичного очага, в патологически измененных лимфоузлах которых выявлены клетки умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака с тенденцией к ороговеванию, не характерные для нРНГ.

Выводы. Полученные нами данные доказали высокую диагностическую ценность (>90 %) серологической диагностики нРНГ, которая может быть с успехом использована для дифференциальной диагностики этого новообразования от ДОГШ при первичном обращении больного, в том числе в случаях невыявленного первичного очага.

ХАРАКТЕРИСТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭТАПА В РАМКАХ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА НОСОГЛОТКИ

С.А. Кравцов¹, Л.В. Болотина², А.Л. Корниецкая², Т.И. Дешкина²,
А.М. Сдвижков¹

ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1» ДЗ г. Москвы¹,
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, г. Москва²

Локализация злокачественной опухоли в анатомически сложной и функционально значимой области – носоглотке – определяет необходимость применения эффективного неинвазивного подхода к лечению этой категории больных. Это редко встречающаяся онкологическая патология, среди всех ЗНО составляет 0,38 на 100 тысяч населения Российской Федерации (грубые показатели). Однако на III–IV стадии заболевания приходится 80,8–82,9 %. Распространение опухоли в полость черепа и выраженный метастатический процесс на шею осложняют состояние больных и вынуждают в ряде случаев отказываться от проведения локальных методов лечения.

Материал и методы. С 2004 по 2011 г. нами накоплено 51 клиническое наблюдение больных местнораспространенным раком носоглотки, которым было отказано в проведении противоопухолевого лечения в связи с распространенностью опухолевого процесса. Возраст больных – от 20 до 77 лет, мужчин – 34 (67 %), женщин – 17 (33 %). Более 80 % больных имели распространенность опухолей T₃–T₄, более 50 % – поражение лимфатических узлов. Морфологический тип опухолей: недифференцированный рак – 29 (57 %), неороговевающий плоскоклеточный рак – 20 (39,2 %) наблюдений. Во всех случаях на первом этапе

комбинированного лечения проводились 6–8 курсов химиотерапии (цисплатин, доксорубин, доцетаксел). Далее лучевая терапия СОД 50–60 Гр. Хирургический этап был реализован в группе больных с поражением лимфатических узлов шеи на старте лечения – 27 (53 %). В 15 наблюдениях выполнена радикальная шейная лимфаденэктомия, в 12 – операция Крайля. Возникшие осложнения не были фатальными: некроз покровных тканей шеи – 2 наблюдения, нагноение раны – 1, арозивное кровотечение – 1.

Результаты. Обсуждая онкологические результаты, проанализированные в 2016 г., следует отметить, что первым трем больным в связи с полной резорбцией метастатического поражения на шею операции на лимфопутях по завершении консервативного этапа лечения не выполнялись. Однако в сроки 8 (T₃N₂M₀), 13 (T₂N₃M₀) и 22 мес (T₄N₃M₀) выявлено возобновление опухолевого роста в лимфоузлах шеи при сохранении полной резорбции первичного очага. Этим больным выполнены радикальные шейные лимфаденэктомии, которые были включены в план лечения как обязательный этап у больных с N+. В последующем рецидива метастазов в лимфатических узлах не наблюдали. Рецидив в зоне первичного очага за границами полей облучения возник у 11 больных. Отдаленные

метастазы зарегистрированы в 3 наблюдениях. Медиана безрецидивной выживаемости составила 33 мес, медиана общей продолжительности жизни – 38,5 мес.

Выводы

Выполнение хирургического вмешательства на первичном очаге в зоне носоглотки и парафарингеального пространства нецелесообразно. При

отсутствии признаков поражения лимфатического аппарата шеи на старте лечения выполнение хирургического вмешательства на лимфатических путях шеи не обосновано. При поражении лимфатических узлов шеи необходимо выполнение операции в радикальном объеме на стороне поражения.

ДНК ВИРУСА ЭПШТЕЙНА – БАРР В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ – ЭФФЕКТИВНЫЙ МАРКЕР ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА БОЛЕЗНИ

М.В. Ломая, А.В. Игнатова, В.Н. Кондратова, Н.Б. Сенюта, А.В. Лихтенштейн, В.Э. Гурцевич

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва

Отмечается растущий интерес к тестированию ассоциированных с опухолью нуклеиновых кислот в плазме крови онкологических больных в качестве метода, который делает возможным раннее обнаружение и мониторинг опухолевого процесса. Наличие внеклеточной ДНК, высвобождаемой в кровотоки из отмирающих опухолевых клеток, открывает новые возможности для неинвазивной диагностики и мониторинга ряда злокачественных новообразований. Исследования, проведенные в эндемичных по раку носоглотки (РНГ) регионах (южные провинции Китая, страны Юго-Восточной Азии), показали, что в плазме крови больных РНГ содержатся высокие концентрации ДНК ВЭБ, которые четко коррелируют с клиническими проявлениями болезни. Эти находки позволили исследователям и клиницистам в эндемичных регионах начать широкое использование показателей числа копий ДНК в плазме крови больных для диагностики, оценки, эффективности проведенной терапии и прогноза РНГ. Диагностическое и клиническое значение этого маркера для больных РНГ в неэндемичных регионах оставалось неизученным.

Материал и методы. В исследовании, проведенном нами в неэндемичном регионе России, клиническая значимость концентрации ДНК ВЭБ была изучена у больных с недифференцированным гистологическим вариантом РНГ (нРНГ), как правило, тесно ассоциированным с ВЭБ. Число копий вирусной ДНК в 1 мл плазмы крови определяли с помощью ПЦР в реальном времени. При тестировании использовали праймеры к фрагменту размером 76 пар нуклеотидов в области BamHI-W ДНК ВЭБ. Нагрузка ДНК ВЭБ в плазме крови российских больных нРНГ была оценена у 16 больных до

начала лечения и у 29 больных после проведения курсов химиолучевой терапии, закончившихся ремиссией, – 22 случая, и рецидивом – 7 случаев. Аналогичное тестирование провели у 33 больных другими опухолями полости рта (ДОПР): у 22 – до начала лечения и у 11 – после лечения, а также у 19 здоровых доноров крови.

Результаты. Установлено, что высокие концентрации вирусной ДНК, обнаруженные в плазме крови больных нРНГ до начала лечения (медиана – 23406 копий/мл; IQI – 3988–46169 копий/мл), упали до фоновых значений у больных в состоянии ремиссии (медиана – 0 копий/мл; IQI – 0–513 копий/мл) и резко возросли у больных при рецидиве опухоли или ее метастазировании в отдаленные органы (медиана – 147500 копий/мл; IQI – 40659–2592398). Концентрация ДНК ВЭБ в плазме больных ДОПР до и после лечения не превышала фоновых значений (медиана – 23,5 копий/мл и IQI 0–79 vs. медиана – 0 копий/мл и IQI 0–162 соответственно). Фоновые значения концентраций ДНК ВЭБ обнаружены и у здоровых доноров крови.

Заключение. Результаты исследования показали, что в неэндемичном регионе концентрация ДНК ВЭБ в плазме крови лиц с подозрением на новообразование в носоглотке могут быть эффективно использованы для диагностики нРНГ, а у больных с подтвержденным диагнозом нРНГ – для оценки эффективности проведенной терапии и прогноза. Данное исследование является первой попыткой оценить клиническую значимость концентраций внеклеточной ДНК ВЭБ в качестве биомаркера нРНГ в неэндемичном регионе.

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ НОСОГЛОТКИ ПО АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД С 2005 ПО 2015 Г.

А.У. Минкин, М.Ю. Верещагин, Д.В. Лутков

ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Архангельск
ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск

Рак носоглотки – относительно редко встречающаяся патология в большинстве частей света. В Северной Америке он встречается в 0,25 % случаев всех злокачественных опухолей и около 2 % злокачественных опухолей головы и шеи. Мужчины заболевают раком носоглотки в 3–4 раза чаще, чем женщины. В России этот показатель равен 0,18 % среди мужчин и 0,09 % среди женщин от всех злокачественных опухолей. Пик заболеваемости приходится на возраст между 30 и 50 годами. Возникновению злокачественной опухоли носоглотки могут предшествовать: предраковые состояния, инфицирование вирусом Эпштейн – Барра, НрV, вредные привычки, профессиональные вредности. Носоглотка, а также нос и его пазухи – это органы, в которых вследствие воздействия однотипных неблагоприятных факторов, влияющих на слизистую ВДП, могут возникать фоновые и предраковые процессы, доброкачественные и злокачественные новообразования, сходные по гистогенезу и симптоматике, что значительно затрудняет их дифференциальную диагностику. Клиническая картина раннего рака часто идентична хроническим воспалительным процессам, что усложняет своевременное его выявление. В связи с поздней диагностикой у 10–15 % больных наблюдается прорастание опухоли в основание черепа. В отличие от опухолей ПН и ОНП, ЗО носоглотки очень рано метастазируют в лимфатические узлы верхней трети шеи и зачелюстной области (60–90 %). Поражение лимфатических узлов регионарных зон у 25–80 % больных является первым клиническим проявлением рака носоглотки. В Архангельской области с 2005 по 2015 г. проходили лечение 62

пациента со злокачественными опухолями носоглотки. Данные новообразования чаще выявлялись у мужчин – 37 (60 %) случаев, реже у женщин – 25 (40 %) случаев. Городские жители составили 53 (85 %) человека, сельские – 9 (15 %). Возраст пациентов варьировал: от 20 до 39 лет – 10 (16 %), от 40 до 59 лет – 34 (55 %), 60 лет и старше – 18 (29 %) больных. Большинство пациентов обратились за помощью в III и IV стадиях болезни. У 66 % пациентов присутствовали метастазы в регионарные лимфатические узлы. Отдаленные метастазы диагностировались у 2 (3 %) человек. В Архангельском онкологическом диспансере пациенты с распространенными злокачественными опухолями носоглотки III–IV ст. получали как химиолучевое, так и комплексное лечение в соответствии со стандартом. При облучении большой опухоли СОД составляла 70 Гр. В группе больных с высокодифференцированным раком I–III ст., подлежащих радикальному лечению, на первом этапе проводилось 2–4 курса полихимиотерапии (цисплатин, фторурацил, блеомицин). На втором этапе проводилась предоперационная дистанционная гамма-терапия СОД 36–38 Гр. Лечение завершалось радикальным оперативным вмешательством с одно- или двухсторонней фасциально-футлярной лимфаденэктомией. При (+) границах и сниженной дифференцировке проводилась ЛТ СОД 70 Гр с последующей ПХТ. Летальность от злокачественного новообразования носоглотки на первом году жизни составила 18 %, из них у мужчин – 73 %, у женщин – 27 %. От других заболеваний умерли 9 % пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ РАКА НОСОГЛОТКИ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Назаренко¹, Д.В. Ларинов²

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва¹
Центр лучевой терапии «ОнкоСтоп», г. Москва²

Рецидивы – главная проблема для пациентов с диагнозом рак носоглотки. Частота локальных, локорегионарных и синхронных рецидивов составляет 70, 25 и 28 % соответственно. Средний интер-

вал срока возникновения рецидива колеблется от 1 мес до 10 лет. Большинство рецидивов возникает в течение 3 лет после окончания лечения. В 73 % локальные рецидивы выявляются без отдаленных

и регионарных метастазов. Ранняя диагностика является одним из главных факторов, определяющих успешность противорецидивной терапии. В перечень диагностических процедур входят: эндоскопическое исследование, биопсия, серологические тесты сыворотки крови на Ig A антитела к капсидному антигену вируса Эпштейн – Барра, а также лучевые методы диагностики (КТ и МРТ с контрастным усилением, ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ). Эти методы диагностики необходимы для максимально точного определения распространенности опухоли и выбора оптимальной тактики лечения. Хирургическое лечение возможно в менее чем 25 % случаев. Локальный контроль – в 30–50 %. Эффективность химиотерапии и таргетной терапии составляет 10–35 %, при локальном контроле – менее 30 %. Еще одним методом противорецидивной терапии является повторное облучение: 3D-конформная ЛТ, ЛТМИ, брахитерапия, радиохирurgia и стереотаксическая лучевая терапия. С развитием технологий реализована возможность прецизионного облучения опухоли с минимальным повреждением окружающих тканей, что помогает соблюдать баланс между эффективностью и токсичностью лечения, учитывая, что в 80 % случаев лучевая терапия в анамнезе. Мировой опыт повторного облучения в радиохирургическом и стереотаксических режимах помогает ответить на вопрос о целесообразности применения этого варианта лечения. Ряд исследований демонстрируют высокий уровень локального контроля с минимальными проявлениями токсичности.

Материал и методы. В период с марта 2013 года по июль 2016 года в Центре лучевой терапии «ОнкоСтоп» проведено лечение 45 пациентам с рецидивом рака носоглотки, из них 23 мужчины и 22

женщины. В анамнезе у всех пациентов проводилась лучевая терапия по радикальной программе, СОД 70 Гр. Медиана возникновения рецидива – 27,8 мес. Стереотаксическое радиохирургическое лучевое лечение осуществляли роботизированной системой КиберНож (CyberKnife версии VSI). Критериями включения являлись: неоперабельность процесса, опухолевой объем не более 10 см в максимальном измерении, четкие границы опухоли, ИК не менее 70 баллов.

Результаты. Лучевая терапия проведена по следующей программе: 6 фракций по 6 Гр (СОД 36 Гр) с покрытием 80 % изодозой не менее 95 % РTV. Режим: фракция через день в течение 14 дней. Отступ на РTV составлял 3 мм, в некоторых случаях исключая из объема глазной, тройничный, лицевой, слуховой нервы и хиазму. Период наблюдения 3–4 года. Медиана наблюдения достигла 25 мес. Средний возраст пациентов – 48,7 года. Двухлетняя общая выживаемость составила 33,4 %. Несмотря на такой показатель общей 2-летней выживаемости, сохранялся высокий уровень локального контроля – 92 %, так как пациенты погибали от отдаленного метастазирования. Выраженность лучевых реакций не превысила 2-ю степень по критериям RTOG/EORTC.

Выводы

Ранняя диагностика – важнейший фактор в лечении рецидивов рака носоглотки. Повторная лучевая терапия в стереотаксическом режиме позволяет достичь высокого уровня локального контроля с сохранением качества жизни у неоперабельных пациентов. Необходимы современные и точные методики облучения, которые снижают риск фатальных осложнений и позволяют улучшить отдаленные результаты лечения.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ РАКА НОСОГЛОТКИ

Е.Н. Новожилова, Д.В. Соколов, Т.Ю. Куракина

ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62»
Департамента здравоохранения г. Москвы

Результаты лечения рака носоглотки значительно улучшились за счет применения современных схем индукционной ХТ, однако рецидивы возникают у 10–30 % больных. У части больных после проведения химиолучевого лечения по радикальной программе также имеется небольшая остаточная первичная опухоль. Вопросы лечения этой категории больных остаются дискуссионными. Обсуждается возможность проведения второй линии химиотерапии и/или повторного облучения. Однако они, как правило, ограничены кумулятивной токсичностью химиопрепаратов и предшествовавшими высокими дозами облучения.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) для больных с рецидивами или небольшой остаточной опухолью носоглотки может быть расценена как локальный метод воздействия, который обладает определенными преимуществами и может быть использован неоднократно.

Цель исследования – изучение возможностей применения ФДТ при рецидивах рака носоглотки.

Материал и методы. С 2003 по 2015 г. в клинике опухолей головы и шеи МГОБ № 62 наблюдался 21 больной с опухолями носоглотки после химиолучевого лечения по радикальной програм-

ме. У 9 больных были остаточные опухоли, у 12 – рецидивы, зарегистрированные через 6 и более мес после завершения лечения. Исходная распространенность опухоли: T_1 – у 9, T_2 – у 2, T_3 – у 4, T_4 – у 5 больных. Для ФДТ нами были отобраны пациенты с небольшими опухолевыми поражениями (с глубиной инвазии до 10 мм), учитывая терапевтические возможности лазерного излучения. В качестве фотосенсибилизатора применяли фотосенс (n=8) и радохлорин (n=12) больных. После введения препарата процедуру локального лазерного облучения проводили через 48 ч под местной анестезией с использованием эндоскопа и назофарингеального аппликатора.

Результаты. Оценку эффективности проводили через 6 нед (эндоскопия, биопсия, КТ). При оценке результатов лечения резорбция опухоли отмечена у 18 из 21 больного. У 2 из 18 пациентов при динамическом наблюдении отмечен рецидив опухоли через 5 и 7 мес соответственно.

Процедура ФДТ им была проведена повторно. Прогрессирование процесса отмечено в 1 случае. Трехлетняя выживаемость составила 51 %. Умерли 8 больных: 3 – с отдаленными метастазами, 2 – от обширного регионарного метастазирования, 2 – имели местный рецидив, 1 – регионарные метастазы и вторую опухоль в гортани. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 82 %. Серьезных побочных эффектов в процессе лечения не отмечено.

Выводы. Методика ФДТ с локальным лазерным облучением – довольно простой эффективный метод при небольших опухолях носоглотки (с глубиной инвазии до 10 мм). Данный метод может быть применен у определенной группы пациентов, когда нет возможности использования других методов лечения (операция) и/или они уже исчерпаны (ХТ и ЛТ). Лечебная опция проводится под местной анестезией, может быть использована неоднократно и не имеет серьезных побочных эффектов.

ОПУХОЛИ НОСОГЛОТКИ, ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ, ПОИСК И ОПТИМИЗАЦИЯ ОПЕРАТИВНОГО ДОСТУПА

В.И. Письменный, И.В. Письменный

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

Злокачественные новообразования полости носа и околоносовых пазух относятся к редким заболеваниям. В течение года на территории Российской Федерации более 500 пациентам ставится диагноз злокачественной опухоли носоглотки. Ранняя диагностика опухолей полости носа и околоносовых пазух затруднена за счет анатомо-топографических особенностей (близость органов зрения, отделов головного мозга, дыхательных, пищевода путей). При минимальном распространении опухоль поражает несколько анатомических структур. Диагностика начальных стадий заболевания чаще является операционной находкой при лечении воспалительных процессов и удалении доброкачественных опухолей. Значимость проблемы обусловлена тем, что здесь перекрещиваются профессиональные интересы врачей различных специальностей.

Материал и методы. Ежегодно более 100 пациентов проходят диагностику и лечение с опухолями околоносовых пазух, полости носа и носоглотки. После обследования, включая лучевые методы диагностики и морфологическую верификацию процесса, разрабатывается план лечения.

Результаты. Ведущим методом в лечении опухолей носоглотки и основания черепа при минимальном ее распространении является хирургический. Сложность оперативного вмешательства

на носоглотке связана с техническим решением выбора оперативного доступа в средней зоне лица. Операционная травма, косметический дефект, нарушение функции лицевого нерва, структур лицевого скелета, отвечающих за функцию речи, дыхания, приема пищи, приводят к необходимости выбирать наиболее щадящий оперативный доступ с минимальными функциональными потерями. Неудовлетворительность существующих оперативных методик приводит к поиску новых технологий. Наиболее оптимизированным доступом к носоглотке и основанию черепа, на наш взгляд, является трансмаксиллярный в модификации ранее известных методик по Зимонту, Муру с резекцией костей лицевого скелета.

Выводы. Хирургическое лечение опухолей носоглотки и основания черепа является сложной проблемой клинической онкологии. Улучшение результатов лечения опухолей носоглотки обеспечивает мультидисциплинарный подход. Разработанный трансмаксиллярный операционный доступ к средней зоне лица и основанию черепа дает возможность адекватно провести хирургическое лечение. Методика значительно уменьшает травматизм и потери функций органов и тканей в сравнении с ранее известными, сохраняет внешний вид пациента.

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НОСОГЛОТКИ

**З.А. Раджабова, Е.В. Ткаченко, М.М. Гиршович, С.Д. Раджабов,
О.И. Пономарева, М.А. Котов, Р.А. Нажмудинов, Д.А. Ракитина**

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург

Злокачественные новообразования носоглотки являются редкой разновидностью опухолей головы и шеи и составляют в среднем 0,7 % от их распространенности в популяции. В то же время заболеваемость раком носоглотки варьируется в общей популяции, составляя в среднем 1:100 000 человек, а в странах Юго-Восточной Азии – до 30:100 000 человек. Опухоли носоглотки в основном диагностируются на III–IV стадии заболевания, что связано с поздним появлением симптомов (затруднение носового дыхания, носовые кровотечения, нарушения слуха). В этой ситуации общая 5-летняя выживаемость составляет для III стадии 62 %, для IV – 38 %. Согласно мировым рекомендациям (NCCN, ESMO) основа лечения – дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ). Показания к оперативному вмешательству, как правило, ограничены риском интраоперационного кровотечения из опухоли, а также техническими сложностями его остановки из-за топографо-анатомических особенностей назофарингеальной зоны. В настоящее время для расширения показаний к оперативному вмешательству гиперваскулярных новообразований носоглотки применяется суперселективная химиоэмболизация (СХЭ) сосудистой сети опухоли.

Цель исследования – улучшение результатов комбинированного химиолучевого лечения пациентов со злокачественными новообразованиями носоглотки путем применения суперселективной химиоэмболизации сосудистой сети опухоли гепатосферами с доксорубицином.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 33 пациентов с гиперваскулярными новообразованиями носоглотки, проходивших лечение в хирургическом отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. Средний возраст пациентов – 48 лет, соотношение мужчин и женщин – 3:1. В 30 случаях был гистологически верифицирован плоскоклеточный рак,

а в 3 случаях – меланома носоглотки. Первым этапом в лечении данной категории пациентов была госпитализация на стационарное лечение в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, где выполнялась СХЭ сосудов опухоли в условиях рентген-операционной. Далее пациенты поступали в отделение опухолей головы и шеи НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, где выполнялась ДЛТ до радикальной дозы 60–66 Гр в комбинации с ПХТ в количестве 6 циклов. При этом 2 цикла ПХТ проводились одновременно с лучевой терапией (ЛТ) с редукцией доз химиопрепаратов на 25 %. Эффект (изменение объема опухоли по данным магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием с применением критериев RECIST 1.) оценивался до достижения дозы ДЛТ 40 Гр, а также после каждого четного цикла ПХТ.

Результаты. При комбинированном лечении гиперваскулярных новообразований носоглотки с применением СХЭ сосудистой сети опухоли и последующей химиолучевой терапией полный и частичный регресс опухоли отмечен у 24 (80 %) и у 6 (20 %) пациентов с плоскоклеточным раком носоглотки (ПРН) соответственно. У 33 (100 %) пациентов с меланомой слизистой оболочки носоглотки достигнут полный регресс. Однако 3 (10 %) пациента с ПРН умерли спустя 2 года после окончания лечения, 1 (33 %) пациент с меланомой носоглотки – через 6 мес после завершения лечения.

Выводы. Методика СХЭ сосудистой сети опухоли перед началом химиолучевого лечения позволяет улучшить результаты за счет достижения циторедуктивного эффекта (уменьшения размеров опухоли за счет некроза), уменьшает риск кровотечения из опухоли (за счет прекращения кровоснабжения), а также позволяет расширить показания для химиолучевой терапии злокачественных гиперваскулярных новообразований носоглотки.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И РОБОТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАЗОВ РАКА НОСОГЛОТКИ

И.В. Решетов, П.А. Насилевский

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, г. Москва

Современной тенденцией развития хирургии является введение в практику роботассистированных мини-доступов и эндовидеохирургических оперативных вмешательств. В нашей клинике разработан и введен в практику способ лечения пациентов с метастатически измененными лимфатическими узлами боковой поверхности шеи, которые не хотят иметь рубцы на поверхности шеи. Применялась гибридная методика: через разрез по линии роста волос в заушной области формировался подкожный тоннель, через который удалялась клетчатка боковой поверхности шеи с

применением эндовидеохирургической и роботхирургической техники, проведенной через дополнительный разрез на шее. Успешно проведено 2 операции. Особенностью течения послеоперационного периода была ранняя активация пациентов, сокращение сроков нахождения в стационаре, удовлетворительный косметический результат. Внедрение в практику эндовидеохирургических и роботических технологий успешно продвигает современную хирургию вперед, позволяя комплексно подойти к лечению больных с наличием метастазов в лимфоузлах боковой поверхности шеи.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВНОГО РАКА НОСОГЛОТКИ И РОТОГЛОТКИ

П.В. Светицкий

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону

Среди всех злокачественных новообразований опухолей головы и шеи рак носоглотки составляет 2 %. На специализированное лечение до 80 % больных поступают с распространенным процессом. Ранняя диагностика в выявлении первичного очага сложна, в зависимости от локализации процесса проявляется клиника с соответствующими симптомами. Больные лечатся у отоларинголога, офтальмолога, невропатолога, стоматолога, а при появлении шейных метастазов, после биопсии и подтверждения диагноза они поступают к онкологу. Лечение заключается в использовании химиотерапии и облучения. Остаточные опухоли и рецидивы наблюдаются у 20 % больных. Данная категория больных считается нерезектабельной. Исчерпанность возможностей лучевой и лекарственной терапии делает сложным их дальнейшее лечение, в связи с чем разработка эффективных методов девитализации таких опухолей является актуальной проблемой.

Цель исследования – разработать и использовать эффективный метод лечения остаточных и распространенных раковых опухолей носоглотки, с применением криовоздействия у данной категории больных.

Материал и методы. Криодеструкция была применена 24 больным с распространенным рецидивным раком носоглотки. Ранее им проводилась химиолучевая терапия, в результате которой у 19 больных диагностирована остаточная опухоль,

ограниченная носоглоткой, у 5 пациентов опухоль распространялась из носоглотки в ротоглотку. Возраст больных находился в диапазоне от 14 до 75 лет. Мужчин – 19, женщин – 5. У всех больных был плоскоклеточный рак. Криодеструкция проводилась распылением хладагента через носовые ходы аппаратом «КР-02» под местной анестезией 10 % раствора лидокаина. При остаточных опухолях в ротоглотке применялся интубационный наркоз через предварительно наложенную трахеостому. У этих больных для хорошей визуализации и прицельного воздействия криоагента на опухоль вначале осуществлялась мандибулатомия. Криодеструкция проводилась распылением и аппликацией (аппараты «КР-02» и «Азокриод»), после чего мягкие ткани полости рта ушивались, осуществлялся остеосинтез челюсти.

Результаты. Положительный лечебный эффект был отмечен у всех больных. Полная регрессия опухоли была отмечена у 14 (60 %) пациентов, частичная – у 10 (40 %). Прогрессирования опухолевого процесса не отмечено ни в одном случае. К концу первого года наблюдения у 21 (87,5 %) больного отмечалась ремиссия, у 3 – диагностирован повторный рецидив.

Выводы. Необходимо продолжение изучения эффективности криодеструкции остаточной опухоли носоглотки у больных, исчерпавших возможности химиолучевой терапии.

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙТРОННО-ФОТОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА НОСОГЛОТКИ

С.Ю. Чижевская, Е.Л. Чойнзонов, Ж.А. Старцева, О.В. Грибова

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

Рак носоглотки составляет 0,1–3 % среди всех злокачественных новообразований, до 2 % среди опухолей головы и шеи и до 50 % среди злокачественных поражений глотки. Анатомические особенности строения носоглотки препятствуют выполнению радикальных хирургических вмешательств. Сложность топографо-анатомического строения облучаемых тканей, их значительный объем, необходимость защиты жизненно важных органов и тканей ставят перед радиологами сложную задачу выбора адекватных программ лучевого воздействия.

Цель исследования – оценить возможности нейтронно-фотонной терапии в лечении злокачественных новообразований носоглотки.

Материал и методы. В исследование включено 63 пациента с морфологически верифицированным раком носоглотки $T_{2-4}N_{0-2}M_0$. Больным I группы (n=41) проводилась нейтронно-фотонная терапия, СОД на область носоглотки – 65–70 изоГр, на лимфоузлы шеи – 55–60 Гр. Использовали 2 основных режима фракционирования дозы быстрых нейтронов: I режим РОД – 1,2–1,4 Гр, 2 фракции в неделю, что соответствует по изоэффекту 3,2–4,2 Гр. Доза на коже составляла 1,7–2,2 Гр, или 5,0–6,0 Гр фотон-эквивалентной дозы. ОБЭ для кожи – 3,1–3,2. По изоэффекту СОД – 40–60 Гр. Длительность – 4–6 нед. II режим РОД – 2,4 Гр, 3 фракции 2 раза в неделю, ОБЭ – 2,6–2,8. РОД

быстрых нейтронов составляла 6,7–8,8 Гр фотон-эквивалентной дозы. СОД – 7,2 Гр (≈ 40 Гр по изоэффекту). Пациентам II группы (n=22) проводилась фотонная лучевая терапия, РОД 2 Гр 5 раз в неделю, СОД 60–66 Гр. При необходимости пациентам обеих групп выполнялось оперативное вмешательство на лимфоузлах.

Результаты. Полная регрессия опухоли после нейтронно-фотонной терапии зарегистрирована в 54 % случаев, у больных контрольной группы – в 23 %. Частичная регрессия – 34 % и 45 %, стабилизация – 12 % и 32 % соответственно. Острые лучевые реакции I степени выраженности лучевых реакций по RTOG/EORTC возникли в 32 %, II степени выраженности по RTOG/EORTC – в 22 %. Общая 5-летняя выживаемость больных раком носоглотки в I группе составила 57,4 %, в группе контроля – 38,2 %. Безрецидивная 5-летняя выживаемость – 49,7 % и 19,9 % соответственно. Различия статистически значимы в сравнении с контролем (p<0,05). Частота поздних лучевых повреждений составила 19,5 %.

Выводы. Применение нейтронно-фотонной терапии возможно у больных местнораспространенным раком носоглотки как один из вариантов лечения. Получено достоверное повышение показателей безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартным режимом фотонной терапии.

СОДЕРЖАНИЕ

«СИБИРСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА»

ЗА 2016 ГОД

ЛЕКЦИИ

1. *Лисин В.А.* Способ оценки радиотерапевтического интервала в лучевой терапии злокачественных новообразований с учетом режима фракционирования дозы. № 3. С. 5–10.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2. *Гордиенко В.П., Сапегина О.В., Ролько Е.М., Коробкова Т.Н.* Основные показатели медицинской помощи онкологическим больным в Амурской области. № 2. С. 5–11.

3. *Гордиенко В.П., Товбик Н.А., Клименко Е.В.* Рак и меланома кожи в Амурском регионе Дальневосточного Федерального округа. № 4. С. 14–20.

4. *Косенок В.К., Бельская Л.В., Массард Ж., Завьялов А.А.* Статистические особенности заболеваемости раком легкого в Омской области. № 4. С. 21–25.

5. *Мерабишвили В.М., Соловьев В.И., Лужецкий В.А., Васильев А.Б., Мерабишвили Э.Н., Четик О.Ф.* Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями полости носа, среднего уха и придаточных пазух с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухоли. № 4. С. 5–13.

6. *Мерабишвили В.М., Четик О.Ф., Мерабишвили Э.Н.* Эпидемиология злокачественных новообразований больших слюнных желез (популяционное исследование). № 3. С. 11–18.

7. *Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Черемисина О.В.* Эпидемиология рака глотки в Томской области. № 5. С. 5–8.

8. *Решетников О.В., Опенко Т.Г., Курилович С.А., Хрянин А.А., Малютина С.К.* Рак печени и его факторы риска в Новосибирске. № 3. С. 19–27.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

9. *Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Савосина С.И., Усова А.В., Полежаева И.С.* Непосредственные результаты радикальных операций в условиях комбинированного лечения рака прямой кишки. № 1. С. 5–10.

10. *Бабышкина Н.Н., Завьялова М.В., Брагина О.Д., Дронова Т.А., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В.* Оценка предсказательной значимости рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR-2 у больных тройным негативным раком молочной железы. № 5. С. 9–17.

11. *Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А.* Результаты лечения больных местнораспространенным и метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого препаратом пеметрексед (собственный опыт). № 1. С. 26–30.

12. *Вяткина Н.В., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Молчанов С.В., Виллерт А.Б.* Возможности комплексного ультразвукового исследования в дооперационном стадировании диссеминированного рака яичников. № 4. С. 26–32.

13. *Гольдберг В.Е., Хричкова Т.Ю., Попова Н.О., Высоцкая В.В., Симолина Е.И., Белевич Ю.В., Жданов В.В., Мирониченко Л.А., Удут Е.В., Симанина Е.В.* Влияние химиотерапевтического режима Доцетаксел / Цисплатин на состояние гранулоцитарного роста гемопоэза у больных немелкоклеточным раком легкого. № 5. С. 18–24.

14. *Гуменецкая Ю.В., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Карякин О.Б., Чайков В.С.* Дистанционная лучевая терапия с эскалацией суммарной очаговой дозы при проведении гормонотерапевтического лечения рака предстательной железы. № 3. С. 43–48.

15. *Державин В.А., Бухаров А.В., Карпенко В.Ю., Ядрина А.В., Андреев М.С.* Результаты лечения больных с хондросаркомой костей таза. № 2. С. 21–28.

16. *Зикирходжаев А.Д., Болотина Л.В., Сухотько А.С.* Хирургическое удаление первичной опухоли в составе комплексного лечения у больных раком молочной железы IV стадии. № 1. С. 19–25.

17. *Казанцева П.В., Цыганов М.М., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В., Чердынцева Н.В., Ибрагимова М.К., Дорошенко А.В., Тарабановская Н.А., Паталаяк С.В.* Молекулярно-генетические маркеры эффективности неoadъювантной химиотерапии с применением антрациклинов у больных раком молочной железы. № 2. С. 29–35.

18. *Карпенко В.Ю., Державин В.А., Щупак М.Ю., Жеравин А.А., Бухаров А.В., Бондарев А.В., Жамгарян Г.С.* Ранние результаты реконструкции вертлужной впадины и тазобедренного сустава модульными эндопротезами у больных с опухолевым поражением параацетабулярной области. Мультицентровое исследование. № 1. С. 11–18.

19. *Котляров П.М., Сергеев Н.И.* Лучевые методы исследования в дифференциальной диагностике паразитарных и опухолевых поражений легких. № 4. С. 33–39.

20. *Котляров П.М., Сергеев Н.И., Ребрикова В.А., Татарникова О.В.* Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений бронхов. № 6. С. 5–13.

21. *Нургалиев Н.С., Арзыкулов Ж.А., Ишкенин Е.И.* Неoadъювантная полихимиотерапия с радикальной цистэктомией в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. № 4. С. 45–49.

22. *Одинцова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Мухамедов М.Р., Чойнзонов Е.Л.* Злокачественные новообразования верхних дыхательных путей у населения Томской области. № 1. С. 31–36.

23. *Скоропад В.Ю., Афанасьев С.Г., Гамаюнов С.В., Агабабян Т.А., Волков М.Ю., Глуценко С.А., Евдокимов Л.В., Корчагина К.С., Мозеров С.А., Михайлова О.А., Попова Н.О., Рухадзе Г.О., Самцов Е.Н., Сафонова М.А., Свеклова А.А., Старцева Ж.А., Титова Л.Н., Якушина З.К.* Планируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование II фазы: неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией у больных местнораспространенным раком желудка. № 2. С. 12–20.

24. *Слонимская Е.М., Тарабановская Н.А., Дорошенко А.В., Паталаяк С.В.* Непосредственная эффективность неoadъювантной химиотерапии с включением капецитабина и отдаленные результаты комплексного лечения операбельного рака молочной железы. № 3. С. 37–42.

25. *Усынин Е.А., Спирина Л.В., Слонимская Е.М., Кондакова И.В., Григорьев Е.Г., Горбунов А.К.* Роль ростовых и транскрипционных факторов в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. № 6. С. 22–27.

26. Христенко К.Ю., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Завьялова М.В. Связь эффективности химиотерапии с особенностями экспрессии трансмембранных белков Р-гликопротеина (ABCB1), MRP2 (ABCC2), VSCR (ABCG2) у больных с инвазивным раком молочной железы. № 4. С. 40–44.
27. Черемисина О.В., Былин М.В., Панкова О.В., Фролова И.Г. Комплексная эндоскопическая диагностика ранних рецидивов у больных, оперированных по поводу рака легкого. № 3. С. 49–55.
278. Черниковский И.Л., Гельфонд В.М., Загрядских А.С., Савчук С.А. Мини-инвазивная хирургия колоректального рака у больных старческого возраста. № 3. С. 28–36.
29. Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельчан Р.В., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Симолина Е.И., Высоцкая В.В., Белевич Ю.В., Синилкин И.Г., Медведева А.А., Брагина О.Д. Радионуклидные методы исследования в оценке и прогнозе антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. № 6. С. 14–21.
30. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Савенкова О.В., Недосеков В.В., Ибраимова М.К. Прогностическое значение Ki67, циклооксигеназы-2 (COX-2) и p16ink4a у больных местнораспространенным раком шейки матки. № 5. С. 25–32.
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:**
31. Вусик М.В., Пleshko P.И., Авдеенко Т.В., Черемисина О.В. Особенности гуморальных иммунных реакций к вирусу Эпштейна-Барр у больных с предопухолевыми изменениями слизистой оболочки и раком желудка разной локализации и гистотипа. № 5. С. 40–46.
32. Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Магарилл Ю.А., Аносова Т.П., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у больных раком молочной железы в постменопаузе. № 6. С. 28–34.
33. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Эпидемиология внутрибольничных инфекций в онкологическом стационаре, вызванных высокорезистентными (XDR) штаммами *A. baumannii*. № 3. С. 62–66.
34. Кит О.И., Водолажский Д.И., Дваденко К.В., Ефимова И.Ю., Олейникова Е.Н., Олейников Д.Д., Тимошкина Н.Н. Аберрантное метилирование промоторных участков генов APC, CDH13 и MGMT у больных колоректальным раком. № 2. С. 48–55.
35. Коровин М.С., Фоменко А.Н., Бакина О.В., Лернер М.И. Оценка цитотоксичности низкоразмерных структур оксида алюминия для опухолевых клеток. № 6. С. 35–41.
36. Крахмаль Н.В., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Денисов Е.В. Гетерогенность экспрессии маркеров, ассоциированных с инвазивным клеточным ростом, при раке молочной железы. № 4. С. 56–61.
37. Лыков А.П., Кабаков А.В., Бондаренко Н.А., Повещенко О.В., Райтер Т.В., Казаков О.В., Стрункин Д.Н., Повещенко А.Ф., Орлов Н.Б., Коненков В.И. Уровни гормонов, микроРНК и цитокинов в лимфе в норме и при раке молочной железы у WISTAR. № 5. С. 33–39.
38. Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Полуконова Н.В., Тычина С.А., Корчаков Н.В., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Оценка противоопухолевой и антикахекической активности экстракта Аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) у крыс с перевитой саркомой 45. № 1. С. 37–43.
39. Орлов Д.С., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Носарева О.Л., Шахристов Е.В., Иванов В.В. Механизмы дисрегуляции апоптоза опухолевых клеток линии P19 в условиях модуляции редокс-статуса. № 6. С. 42–47.
40. Писарева Е.Е., Любченко Л.Н., Коваленко С.П., Шамагин В.А. Анализ мутаций в гене KRAS и BRAF при раке толстой и прямой кишки в российской популяции. № 2. С. 36–41.
41. Солодкий В.А., Миллюков С.М., Харченко Н.В., Измайлов Т.Р. Роль прогностических факторов при комбинированном или комплексном лечении супратенториальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности. № 3. С. 56–61.
42. Степовая Е.А., Шахристова Е.В., Рязанцева Н.В., Носарева О.Л., Чильчигашев Р.И., Егорова М.Ю. Роль системы тиоредоксина в регуляции пролиферации клеток линии MCF-7 при модуляции редокс-статуса. № 4. С. 50–55.
43. Таширева Л.А., Геращенко Т.С., Завьялова М.В., Савельева О.Е., Кайгородова Е.В., Тарабановская Н.А., Слонимская Е.М., Денисов Е.В., Перельмутер В.М. Экспрессия генов цитокинов, ассоциированных с опухолевыми и метастатическими нишами, в строме рака молочной железы. № 6. С. 48–54.
44. Юрмазов З.А., Спирина Л.В., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Слонимская Е.М. Молекулярные показатели, связанные с эффективностью терапией эверолимусом у больных диссеминированным раком почки. № 2. С. 42–47.
- ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ**
45. Абгарян М.Г., Виришке Э.Р., Кудашкин Н.Е. Предоперационная эмболизация общей печеночной артерии у больных с опухолями тела и хвоста поджелудочной железы с инвазией чревного ствола. № 6. С. 55–60.
46. Азанов А.З., Кошель А.П., Коломиец С.А., Жаркова О.В., Клоков С.С., Вялова К.В. К вопросу выбора тактики лечения при метастатическом колоректальном раке. № 1. С. 54–58.
47. Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д. Роль хирургического метода в лечении мелкоклеточного рака легкого. № 2. С. 63–68.
48. Ахметзянов Ф.Ш., Камалов И.А. Ультразвуковая диагностика тромбообразования у онкологических больных. № 5. С. 60–64.
49. Важеннин И.А., Киприянов Е.А., Галямова Ю.В., Ивахно К.Ю., Важеннин А.В. Роботизированная радиохирургия, как вариант лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы. № 4. С. 75–78.
50. Гордон К.Б., Гулидов И.А., Рожнов В.А., Андреев В.Г., Подлесных Н.И., Панкратов В.А. Лучевая терапия нерезектабельного рака гортани. № 3. С. 72–77.
51. Зубков Р.А., Шелехов А.В., Барышников Е.С., Загайнов А.С. Лапароскопическая гастрэктомия с еногастропластикой. № 4. С. 70–74.
52. Калинин Е.В., Сулейманов Э.А. Малоинвазивный метод декомпрессии кишечника при раке прямой кишки, осложненном кишечной непроходимостью. № 6. С. 66–69.
53. Косенко И.А., Литвинова Т.М., Матвеевич О.П. Новые возможности хирургического лечения пациенток с первично нерезектабельным раком шейки матки. № 1. С. 44–48.
54. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Лисин В.А. Нейтральная терапия в лечении радиорезистентных злокачественных новообразований. № 3. С. 67–71.
55. Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Клинико-экономический анализ использования внешних центральных венозных катетеров и имплантируемых венозных порт-систем при лечении детей с онкологическими заболеваниями. № 1. С. 49–53.
56. Саприн О.А., Кропотов М.А., Ломая М.В. Применение подподбородочного лоскута в замещении дефектов у больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта. № 2. С. 56–62.

57. Титова В.А., Снугирева Г.П., Петровский В.Ю., Тельшьева Е.Н. Современные подходы к лучевому лечению опухолей полости рта. № 5. С. 47–54.

58. Хаджимба А.С. Показания к диагностической лапароскопии на различных этапах лечения больных раком яичников. № 6. С. 61–65.

59. Хусаинова И.И. Сравнительная оценка методов обезболивания при операциях в онкогинекологии. № 3. С. 78–81.

60. Чеботарев С.Я., Мирзаян Г.Р., Белов И.Ю., Примак Н.А., Гуляев Д.А. Устранение дефектов основания черепа и средней зоны лица после хирургического лечения распространенных краниомаксиллярных опухолей. № 4. С. 62–69.

61. Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Мункуев А.В., Расулов Р.И., Радостев С.И., Зубков Р.А. Лечение рака прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки, осложненных опухолевым кровотечением, методом рентген-эндоваскулярного гемостаза. № 5. С. 55–59.

ОБЗОРЫ

62. Алтыбаев С.Р., Афанасьев С.Г., Завьялова М.В., Степанов И.В., Сорокин Д.А. Молекулярно-генетические маркеры опухолевого ответа при неoadьювантной химио-лучевой терапии рака прямой кишки. № 5. С. 65–72.

63. Архангельская П.А., Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Самсонов Р.Б., Иванов М.К., Малек А.В. Микро-РНК, ВПЧ инфекция и цервикальный канцерогенез: молекулярные аспекты и перспективы клинического использования. № 4. С. 89–97.

64. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И. Несостоятельность швов колоректального анастомоза (обзор литературы). № 2. С. 106–112.

65. Барышев В.В., Андреев В.Г., Акки Э.Д., Двинских Н.Ю., Кондрашова Л.М. Солитарные фиброзные опухоли головы и шеи. Обзор проблемы. № 1. С. 67–72.

66. Боберъ Е.Е., Фролова И.Г., Котова О.В., Величко С.А., Чойнзонов Е.Л., Тюкалов Ю.И. МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения сарком мягких тканей (обзор литературы). № 2. С. 69–75.

67. Глушков Е.А., Кисличко А.Г. ОФЭКТ/КТ в диагностике вторичного опухолевого поражения костей. № 5. С. 82–88.

68. Иванцов А.О., Янус Г.А., Сустицын Е.Н., Анисимова Е.Н., Имянитов Е.Н. Молекулярные маркеры чувствительности и резистентности карцином толстой кишки к терапии антагонистами EGFR. № 1. С. 59–66.

69. Кит О.И., Водолажский Д.И., Колесников Е.Н., Тимошкина Н.Н., Ефимова И.Ю. Микросателлитная нестабильность как молекулярно-генетический маркер при раке пищевода. № 6. С. 70–78.

70. Окладникова Е.В., Рукиа Т.Г. Роль микроокружения в развитии и прогрессии рака поджелудочной железы. № 3. С. 82–90.

71. Рагулин Ю.А., Галкин В.Н. Фотодинамическая терапия при раке легкого: основные показания к применению. № 4. С. 79–87.

72. Рожнов В.А., Андреев В.Г., Гордон К.Б., Гулидов И.А., Акки Э.Д. Современные методы лечения рецидивного неоперабельного плоскоклеточного рака гортани (обзор литературы). № 2. С. 90–100.

73. Соловьева Е.П., Вальков М.Ю. Факторы эффективности лечения неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии (обзор литературы). № 2. С. 76–89.

74. Чернов В.И., Брагина О.Д., Синилкин И.Г., Тицкая А.А., Зельчан Р.В. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований. № 2. С. 101–106.

75. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Саприна Т.В., Гончикова О.Э., Коцеев Т.Ю. Современные методы коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. № 5. С. 73–81.

76. Чойнзонов Е.Л., Белевич Ю.В., Чижевская С.Ю., Гольдберг В.Е., Фролова И.Г., Чернов В.И., Гольдберг А.В. Современные методы лечения больных раком гортани и гортаноглотки. № 3. С. 91–96.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

77. Абакушина Е.В., Пасова И.А., Маризина Ю.В., Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Фомина Е.С. Клиническая эффективность сопроводительной иммунотерапии активированными лимфоцитами больной меланомой (случай из практики). № 5. С. 89–94.

78. Азанов А.З., Кошель А.П., Вторушин С.В., Жаркова О.В., Вялова К.В., Вихлянов И.В., Вержбицкая Н.Е., Ляхов А.С. Конверсионная химиотерапия в лечении местнораспространенного рака прямой кишки. № 6. С. 93–99.

79. Барышев В.В., Андреев В.Г., Акки Э.Д., Двинских Н.Ю. Солитарная фиброзная опухоль верхней челюсти. Клинический случай. № 5. С. 95–98.

80. Виллерт А.Б., Завьялов А.А., Коломиец Л.А., Фесик Е.А., Перельмутер В.М., Каракешишева М.Б., Григорьев Е.Г., Литвяков Н.В. Случай первично-множественной плоскоклеточной карциномы яичников и сигмовидной кишки. № 6. С. 79–88.

81. Гаврилюк Д.В., Авдеенко М.В., Зуков Р.А., Чижевская С.Ю. Сложный клинический случай диагностики рака гортани. № 5. С. 99–103.

82. Кошель А.П., Клоков С.С., Попов К.М., Вторушин С.В., Завьялова М.В., Степанов И.В., Дибина Т.В., Миროнова Е.Б., Дроздов Е.С. Сolidно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы у молодой женщины: клиническое наблюдение. № 3. С. 102–109.

83. Мадиев Б.Т., Кротов Н.Ф., Расулов А.Э., Чернышева Т.В. Десмоидная опухоль средостения: 6-летнее клиническое наблюдение после комбинированного лечения (случай из практики). № 4. С. 98–101.

84. Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Шпилева О.В., Трухачева Н.Г., Фесик Е.А., Перельмутер В.М. Случай первично-множественных синхронных злокачественных опухолей: аденокарциномы шейки матки и синхронного плоскоклеточного рака яичников. № 1. С. 78–82.

85. Пикин О.В., Волченко Н.Н., Колбанов К.И., Вурсол Д.А., Рудаков Р.В. Рецидив солитарной фиброзной опухоли плевры в грудной стенке после резекции легкого по поводу предполагаемого метастаза рака молочной железы (клиническое наблюдение). № 2. С. 113–118.

86. Родионов Е.О., Миллер С.В., Цыганов М.М., Черемисина О.В., Тузилов С.А., Литвяков Н.В., Фролова И.Г., Величко С.А., Лукьяненко П.И., Полищук Т.В. Персонализированный подход к послеоперационной химиотерапии в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого (клиническое наблюдение). № 3. С. 97–101.

87. Рыжкова Д.В., Конрад Ю.В., Митрофанова Л.Б., Костеников Н.А. Недифференцированная плеоморфная саркома сердца: Возможности совмещенной позитронной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии для диагностики местного рецидива опухоли и отдаленных метастазов (клиническое наблюдение). № 1. С. 73–77.

88. Субботин А.С., Афанасьева Н.Г., Чернова О.Н. Случай высокого уровня накопления 18F-ФДГ в лейомиоме пищевода и желудка. № 6. С. 89–92.

ЮБИЛЕИ

89. Кожевников Г.А. (к 80-летию со дня рождения). № 2. С. 102–103.
90. Профессор Е.Ю. Златник (к 60-летию со дня рождения). № 1. С. 100–101.
91. Член-корреспондент РАН, профессор Ю.С. Мардынский (к 80-летию со дня рождения). № 5. С. 104–105.
92. Член-корреспондент, профессор В.Ф. Семиглазов (к 75-летию со дня рождения). № 5. С. 106–107.

НЕКРОЛОГИ

93. Памяти профессора А.Х. Трахтенберга. № 5. С. 108–109.
94. Памяти профессора Г.И. Коваленко. № 2. С. 119–120.
95. Памяти член-корреспондента РАН, профессора Ф.Л. Киселева. № 1. С. 104.

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ.

96. Материалы научно-практической конференции Проблемной комиссии «Опухоли головы и шеи» Научного совета по злокачественным новообразованиям Отделения медицинских наук Российской академии наук и Министерства здравоохранения РФ, посвященной памяти профессора А.И. Пачеса «Актуальные вопросы диагностики и лечения рака ротоглотки» (25 июня 2015 г., г. Архангельск). № 1. С. 88–99.
97. Материалы научно-практической конференции Проблемной комиссии «Опухоли головы и шеи» Научного совета по злокачественным новообразованиям отделения медицинских наук Российской академии наук и Минздрава России «Рак носоглотки. Современные методы диагностики и лечения» (г. Великий Новгород, 28 сентября 2016 г.). № 6. С. 99–109.
98. Чойнзонов Е.Л., Подвязников С.О., Минкин А.У., Мудунов А.М., Азизян Р.И., Пустынский И.Н., Таболиновская Т.Д., Бржезовский В.Ж., Алиева С.Б. Диагностика и лечение рака ротоглотки. Клинические рекомендации. № 1. С. 83–87.

СПИСОК АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2016 ГОДУ

1. Абакушина Е.В. № 5. С. 89–94
2. Абгарян М.Г. № 6. С. 55–60
3. Авдеенко М.В. № 5. С. 99–103
4. Авдеенко Т.В. № 5. С. 40–46
5. Агабабян Т.А. № 2. С. 12–20
6. Азанов А.З. № 1. С. 54–58; № 6. С. 93–98
7. Азизян Р.И. № 1. С. 83–87
8. Акки Э.Д. № 1. С. 67–72; № 2. С. 90–100; № 5. С. 95–98
9. Аксарин А.А. № 2. С. 63–68
10. Алиева С.Б. № 1. С. 83–87
11. Алтыбаев С.Р. № 5. С. 65–72
12. Ананина О.А. № 5. С. 5–8
13. Андреев В.Г. № 2. С. 90–100; № 3. С. 72–77; № 5. С. 95–98
14. Андреев И.Г. № 1. С. 67–72
15. Андреев М.С. № 2. С. 21–28
16. Анисимова Е.Н. № 1. С. 59–66
17. Аносова Т.П. № 6. С. 28–34
18. Антонов А.В. № 6. С. 28–34
19. Арзыкулов Ж.А. № 4. С. 45–49
20. Архангельская П.А. № 4. С. 88–97
21. Афанасьев С.Г. № 1. С. 5–10; № 2. С. 12–20; № 5. С. 65–72
22. Афанасьева Н.Г. № 6. С. 89–92
23. Ахметзянов Ф.Ш. № 2. С. 107–112; № 5. С. 60–64
24. Бабышкина Н.Н. № 5. С. 9–17
25. Бакина О.В. № 6. С. 35–41
26. Барышев В.В. № 1. С. 67–72; № 5. С. 95–98
27. Барышников Е.С. № 4. С. 70–74
28. Бахидзе Е.В. № 4. С. 88–97
29. Белевич Ю.В. № 3. С. 91–96; № 5. С. 18–24; № 6. С. 14–21
30. Белов И.Ю. № 4. С. 62–69
31. Бельская Л.В. № 4. С. 21–25
32. Берлев И.В. № 4. С. 88–97
33. Боберъ Е.Е. № 2. С. 69–75
34. Болотина Л.В. № 1. С. 19–25
35. Бондарев А.В. № 1. С. 11–18
36. Бондаренко Н.А. № 5. С. 33–39
37. Брагина О.Д. № 2. С. 101–106; № 5. С. 9–17; № 6. С. 14–21
38. Бржезовский В.Ж. № 1. С. 83–80
39. Бухаров А.В. № 1. С. 11–18; № 2. С. 21–28
40. Бучарская А.Б. № 1. С. 37–43
41. Былин М.В. № 3. С. 49–55
42. Важенин А.В. № 4. С. 75–78
43. Важенин И.А. № 4. С. 75–78
44. Вальков М.Ю. № 2. С. 76–89
45. Васильев А.Б. № 4. С. 5–13
46. Великая В.В. № 3. С. 67–71
47. Величко С.А. № 2. С. 69–75; № 3. С. 97–101
48. Вержбицкая Н.Е. № 6. С. 28–34; № 6. С. 93–98
49. Виллерт А.Б. № 4. С. 26–32; № 6. С. 79–88
50. Виршке Э.Р. № 6. С. 55–60
51. Вихлянов И.В. № 6. С. 93–98
52. Владимирова Л.Ю. № 1. С. 26–30
53. Вололажский Д.И. № 2. С. 48–55; № 6. С. 70–78
54. Волков М.Ю. № 2. С. 12–20
55. Волченко Н.Н. № 2. С. 113–118
56. Вторушин С.В. № 3. С. 102–109; № 4. С. 40–44; № 4. С. 56–61; № 6. С. 93–98
57. Вурсол Д.А. № 2. С. 113–118
58. Вусик М.В. № 2. С. 40–46
59. Высоцкая В.В. № 5. С. 18–24; № 6. С. 14–21
60. Вялова К.В. № 1. С. 54–58; № 6. С. 93–98
61. Вяткина Н.В. № 4. С. 26–32
62. Гаврилюк Д.В. № 5. С. 99–103
63. Галкин В.Н. № 4. С. 79–87
64. Галямова Ю.В. № 4. С. 75–78
65. Гамаюнов С.В. № 2. С. 12–20
66. Гельфонд В.М. № 3. С. 28–36
67. Герашенко Т.С. № 6. С. 48–54
68. Глушков А.Н. № 6. С. 28–34
69. Глушков Е.А. № 5. С. 82–88
70. Глущенко С.А. № 2. С. 12–20
71. Гольдберг А.В. № 3. С. 91–96
72. Гольдберг В.Е. № 3. С. 91–96; № 5. С. 18–24; № 6. С. 14–21
73. Гончикова О.Э. № 5. С. 73–81
74. Горбунов А.К. № 6. С. 22–27
75. Гордиенко В.П. № 2. С. 5–11; № 4. С. 14–20
76. Гордон К.Б. № 2. С. 90–100; № 3. С. 72–77
77. Грибова О.В. № 3. С. 67–71
78. Григорьев Е.Г. № 6. С. 22–27; № 6. С. 79–88
79. Григорьевская З.В. № 3. С. 62–66
80. Гулидов И.А. № 2. С. 90–100; № 3. С. 43–48; № 3. С. 72–77
81. Гуляев Д.А. № 4. С. 62–69
82. Гуменецкая Ю.В. № 3. С. 43–48
83. Дваденко К.В. № 2. С. 48–55
84. Двинских Н.Ю. № 1. С. 67–72; № 5. С. 95–98
85. Дворниченко В.В. № 5. С. 55–59
86. Денисов Е.В. № 4. С. 56–61; № 6. С. 48–54
87. Державин В.А. № 1. С. 11–18; № 2. С. 21–28
88. Дибина Т.В. № 3. С. 102–109
89. Дмитриева Н.В. № 3. С. 62–66
90. Добродеев А.Ю. № 1. С. 5–10
91. Дорошенко А.В. № 2. С. 29–35; № 3. С. 37–42
92. Дроздов Е.С. № 3. С. 102–109
93. Дронова Т.А. № 5. С. 9–17
94. Дьякова С.А. № 3. С. 62–66
95. Евдокимов Л.В. № 2. С. 12–20
96. Егоров В.И. № 2. С. 107–112
97. Егорова М.Ю. № 4. С. 50–55
98. Ефимова И.Ю. № 2. С. 48–55; № 6. С. 70–78
99. Жамгарян Г.С. № 1. С. 11–18
100. Жаркова О.В. № 1. С. 54–58; № 6. С. 93–98
101. Жданов В.В. № 5. С. 18–24
102. Жеравин А.А. № 1. С. 11–18
103. Завьялов А.А. № 4. С. 21–25; № 6. С. 79–88
104. Завьялова М.В. № 3. С. 102–109; № 4. С. 40–44; № 4. С. 56–61; № 5. С. 9–17; № 5. С. 65–72; № 6. С. 48–54
105. Загайнов А.С. № 4. С. 70–74
106. Заградских А.С. № 3. С. 28–36
107. Зельчан Р.В. № 2. С. 101–106; № 6. С. 14–21
108. Зикиряходжаев А.Д. № 1. С. 19–25
109. Зубков Р.А. № 4. С. 70–74; № 5. С. 55–59
110. Зуков Р.А. № 5. С. 99–103
111. Ибрагимова М.К. № 2. С. 29–35; № 5. С. 25–32
112. Иванов В.В. № 6. С. 42–47
113. Иванов М.К. № 4. С. 88–97
114. Иванцов А.О. № 1. С. 59–66
115. Ивахно К.Ю. № 4. С. 75–78
116. Измайлов Т.Р. № 3. С. 56–61
117. Имянитов Е.Н. № 1. С. 59–66
118. Ишкинин Е.И. № 4. С. 45–49
119. Кабаков А.В. № 5. С. 33–39
120. Кабанов С.Н. № 1. С. 26–30
121. Казаков О.В. № 5. С. 33–39
122. Казанцева П.В. № 2. С. 29–35
123. Кайгородова Е.В. № 6. С. 48–54
124. Калабанова Е.А. № 1. С. 26–30
125. Калинин Е.В. № 6. С. 66–69
126. Камалов И.А. № 5. С. 60–64
127. Каракешишева М.Б. № 6. С. 79–88
128. Карпенко В.Ю. № 1. С. 11–18; № 2. С. 21–28
129. Карякин О.Б. № 3. С. 43–48
130. Киприянов Е.А. № 4. С. 75–78
131. Кисличко А.Г. № 5. С. 82–88
132. Кит О.И. № 2. С. 48–55; № 6. С. 70–78
133. Клименко Е.В. № 4. С. 14–20

134. Клоков С.С. № 1. С. 54–58; № 3. С. 102–109
 135. Коваленко С.П. № 2. С. 36–41
 136. Колбанов К.И. № 2. С. 113–118
 137. Колесников Е.Н. № 6. С. 70–78
 138. Коломиец Л.А. № 1. С. 78–82; № 4. С. 26–32; № 5. С. 25–32; № 5. С. 73–81; № 6. С. 79–88
 139. Коломиец С.А. № 1. С. 54–58
 140. Кондакова И.В. № 2. С. 42–47; № 6. С. 22–27
 141. Кондрашова Л.М. № 1. С. 64–72
 142. Коненков В.И. № 5. С. 33–39
 143. Конради Ю.В. № 1. С. 73–77
 144. Коробкова Т.Н. № 2. С. 5–11
 145. Коровин М.С. № 6. С. 35–41
 146. Корчагина К.С. № 2. С. 12–20
 147. Корчаков Н.В. № 1. С. 37–43
 148. Косенко И.А. № 1. С. 44–48
 149. Косенок В.К. № 4. С. 21–25
 150. Костеников Н.А. № 1. С. 73–77
 151. Котляров П.М. № 4. С. 33–39; № 6. С. 5–13
 152. Котова О.В. № 2. С. 69–75
 153. Кошель А.П. № 1. С. 54–58; № 3. С. 102–109; № 6. С. 93–98
 154. Кошевец Т.Ю. № 5. С. 73–81
 155. Кравчук Т.Л. № 6. С. 14–21
 156. Крахмаль Н.В. № 4. С. 56–61
 157. Кропотов М.А. № 2. С. 56–62
 158. Кротов Н.Ф. № 4. С. 98–101
 159. Кудашкин Н.Е. № 6. С. 55–60
 160. Кудрявцев Д.В. № 5. С. 89–94
 161. Кудрявцева Г.Т. № 5. С. 89–94
 162. Курилович С.А. № 3. С. 19–27
 163. Лернер М.И. № 6. С. 35–41
 164. Лисин В.А. № 1. С. 5–10; № 3. С. 67–71
 165. Литвинова Т.М. № 1. С. 44–48
 166. Литвяков Н.В. № 2. С. 29–35; № 3. С. 97–101; № 6. С. 79–88
 167. Ломаев М.В. № 2. С. 56–62
 168. Лужецкий В.А. № 4. С. 5–13
 169. Лукьяненко П.И. № 3. С. 97–101
 170. Лыков А.П. № 5. С. 33–39
 171. Любченко Л.Н. № 2. С. 36–41
 172. Ляхов А.С. № 6. С. 93–98
 173. Магарилл Ю.А. № 6. С. 28–34
 174. Мадиев Б.Т. № 4. С. 98–101
 175. Малек А.В. № 4. С. 88–97
 176. Малютин С.К. № 3. С. 19–27
 177. Мардынский Ю.С. № 3. С. 43–48
 178. Маризина Ю.В. № 5. С. 89–94
 179. Маслякова Г.Н. № 1. С. 37–43
 180. Массард Ж. № 4. С. 21–25
 181. Матилевич О.П. № 1. С. 44–48
 182. Медведева А.А. № 6. С. 14–21
 183. Мерабишвили В.М. № 3. С. 11–18; № 4. С. 5–13
 184. Мерабишвили Э.Н. № 3. С. 11–18; № 4. С. 5–13
 185. Миллер С.В. № 3. С. 97–101
 186. Миллоков С.М. № 3. С. 56–61
 187. Минкин А.У. № 1. С. 83–87
 188. Мирзаян Г.Р. № 4. С. 62–69
 189. Миронова Е.Б. № 3. С. 102–109
 190. Мирошниченко Л.А. № 5. С. 18–24
 191. Митрофанова Л.Б. № 1. С. 73–77
 192. Михайлова О.А. № 2. С. 12–20
 193. Мозеров С.А. № 2. С. 12–20
 194. Молчанов С.В. № 1. С. 78–82; № 4. С. 26–32
 195. Мудрак Д.А. № 1. С. 37–43
 196. Мудунов А.М. № 1. С. 83–87
 197. Мункуев А.В. № 5. С. 55–59
 198. Мусабаева Л.И. № 3. С. 67–71
 199. Мухамедов М.Р. № 1. С. 31–36
 200. Наволокин Н.А. № 1. С. 37–43
 201. Недосеков В.В. № 5. С. 25–32
 202. Носарева О.Л. № 4. С. 50–55; № 6. С. 42–47
 203. Нургалиев Н.С. № 4. С. 45–49
 204. Одинцова И.Н. № 1. С. 31–36; № 5. С. 5–8
 205. Окладникова Е.В. № 3. С. 82–90
 206. Олейников Д.Д. № 2. С. 48–55
 207. Олейникова Е.Н. № 2. С. 48–55
 208. Опенко Т.Г. № 3. С. 19–27
 209. Орлов Д.С. № 6. С. 42–47
 210. Орлов Н.Б. № 5. С. 33–39
 211. Панкова О.В. № 3. С. 49–55
 212. Панкратов В.А. № 3. С. 72–77
 213. Пасова И.А. № 5. С. 89–94
 214. Паталяк С.В.Р. № 2. С. 29–35; № 3. С. 37–42
 215. Перельмутер В.М. № 1. С. 78–82; № 4. С. 40–44; № 4. С. 56–61; № 6. С. 48–54; № 6. С. 79–88
 216. Петровский В.Ю. № 5. С. 47–54
 217. Петухова И.Н. № 3. С. 62–66
 218. Пикин О.В. № 2. С. 113–118
 219. Писарева Е.Е. № 2. С. 36–41
 220. Писарева Л.Ф. № 1. С. 31–36; № 5. С. 5–8
 221. Плешко Р.И. № 5. С. 40–46
 222. Повещенко А.Ф. № 5. С. 33–39
 223. Повещенко О.В. № 5. С. 33–39
 224. Подвязников С.О. № 1. С. 83–87
 225. Подлесных Н.И. № 3. С. 72–77
 226. Полежаева И.С. № 1. С. 5–10
 227. Поленок Е.Г. № 6. С. 28–34
 228. Полищук Т.В. № 3. С. 97–101
 229. Полуконова Н.В. № 1. С. 37–43
 230. Поляков В.Г. № 1. С. 49–53
 231. Попов К.М. № 3. С. 102–109
 232. Попова Н.О. № 2. С. 12–20; № 5. С. 18–24; № 6. С. 14–21
 233. Примак Н.А. № 4. С. 62–69
 234. Пустынский И.Н. № 1. С. 83–87
 235. Рагулин Ю.А. № 4. С. 79–87
 236. Радостев С.И. № 5. С. 55–59
 237. Райтер Т.В. № 5. С. 33–39
 238. Расулов А.Э. № 4. С. 98–101
 239. Расулов Р.И. № 5. С. 55–59
 240. Ребрикова В.А. № 6. С. 5–13
 241. Родионов Е.О. № 3. С. 97–101
 242. Рожнов В.А. № 2. С. 90–100; № 3. С. 72–77
 243. Ролько Е.М. № 2. С. 5–11
 244. Рудаков Р.В. № 2. С. 113–118
 245. Рукша Т.Г. № 3. С. 82–90
 246. Рухадзе Г.О. № 2. С. 12–20
 247. Рушетников О.В. № 3. С. 19–27
 248. Рыжкова Д.В. № 1. С. 73–77
 249. Рыков М.Ю. № 1. С. 49–53
 250. Рязанцева Н.В. № 4. С. 50–55; № 6. С. 42–47
 251. Савельева О.Е. № 6. С. 48–54
 252. Савенкова О.В. № 5. С. 25–32
 253. Савосина С.И. № 1. С. 5–10
 254. Савчук С.А. № 3. С. 28–36
 255. Самсонов Р.Б. № 4. С. 88–97
 256. Самцов Е.Н. № 2. С. 12–20
 257. Сапегина О.В. № 2. С. 5–11
 258. Саприна О.А. № 2. С. 56–62
 259. Саприна Т.В. № 5. С. 73–81
 260. Сафонова М.А. № 2. С. 12–20
 261. Свеклова А.А. № 2. С. 12–20
 262. Сергеев Н.И. № 4. С. 33–39; № 6. С. 5–13
 263. Симанина Е.В. № 5. С. 18–24
 264. Симолина Е.И. № 5. С. 18–24; № 6. С. 14–21
 265. Синилкин И.Г. № 2. С. 101–106; № 6. С. 14–21
 266. Скоропад В.Ю. № 2. С. 12–20
 267. Слонимская Е.М. № 2. С. 29–35; № 2. С. 42–47; № 3. С. 37–42; № 4. С. 56–61; № 5. С. 9–17; № 6. С. 22–27; № 6. С. 48–54
 268. Снигирева Г.П. № 5. С. 47–54
 269. Соловьев В.И. № 4. С. 5–13
 270. Соловьева Е.П. № 2. С. 76–89
 271. Солонкин В.А. № 3. С. 56–61
 272. Сорокин Д.А. № 5. С. 65–72
 273. Спирина Л.В. № 2. С. 42–47; № 6. С. 22–27
 274. Старцева Ж.А. № 1. С. 5–10; № 2. С. 12–20; № 3. С. 67–71
 275. Степанов И.В. № 3. С. 102–109; № 5. С. 65–72
 276. Степовая Е.А. № 4. С. 50–55; № 6. С. 42–47
 277. Сторожакова А.Э. № 1. С. 26–30
 278. Стрункин Д.Н. № 5. С. 33–39
 279. Субботин А.С. № 6. С. 89–92
 280. Сулейманов Э.А. № 6. С. 66–69

281. Суспицын Е.Н. № 1. С. 59–66
 282. Сухотько А.С. № 1. С. 19–25
283. Таболинская Т.Д. № 1. С. 83–87
 284. Тарабановская Н.А. № 2. С. 29–35; № 3. С. 37–42; № 6. С. 48–54
285. Тарасова А.С. № 1. С. 5–10
 286. Татарникова О.В. № 6. С. 5–13
 287. Таширева Л.А. № 6. С. 48–54
 288. Тельшева Е.Н. № 5. С. 47–54
 289. Тер-Ованесов М.Д. № 2. С. 63–68
290. Тимошкина Н.Н. № 2. С. 48–55; № 6. С. 70–78
291. Титова В.А. № 5. С. 47–54
 292. Титова Л.Н. № 2. С. 12–20
 293. Тицкая А.А. № 2. С. 101–106
294. Товбик Н.А. № 4. С. 14–20
 295. Трухачева Н.Г. № 1. С. 78–82
296. Тузиков С.А. № 3. С. 97–101
 297. Тычина С.А. № 1. С. 37–43
 298. Тюкалов Ю.И. № 2. С. 69–75
299. Удуд Е.В. № 5. С. 18–24
 300. Усова А.В. № 1. С. 5–10
 301. Усьнин Е.А. № 2. С. 42–47; № 6. С. 22–27
302. Фесик Е.А. № 1. С. 78–82; № 6. С. 79–88
 303. Фоменко А.Н. № 6. С. 35–41
 304. Фомина В.В. № 5. С. 89–94
 305. Фролова И.Г. № 2. С. 69–75; № 3. С. 49–55; № 3. С. 91–96; № 3. С. 97–101; № 4. С. 26–32
306. Хаджимба А.С. № 6. С. 61–65
 307. Харченко Н.В. № 3. С. 56–61
 308. Христенко К.Ю. № 4. С. 40–44
309. Хричкова Т.Ю. № 5. С. 18–24
 310. Хрянин А.А. № 3. С. 19–27
 311. Хусаинова И.И. № 3. С. 78–81
312. Цыганов М.М. № 2. С. 29–35; № 3. С. 97–101
313. Чайков В.С. № 3. С. 43–48
 314. Чеботарев С.Я. № 4. С. 62–69
 315. Чепик О.Ф. № 3. С. 11–18; № 4. С. 5–13
 316. Чердынцева Н.В. № 2. С. 29–35; № 5. С. 9–17
 317. Черемисина О.В. № 1. С. 31–36; № 3. С. 49–55; № 3. С. 97–101; № 5. С. 5–8; № 5. С. 40–46
318. Черниковский И.Л. № 3. С. 28–36
 319. Чернов В.И. № 2. С. 101–106; № 3. С. 91–96; № 6. С. 14–21
320. Чернова О.Н. № 6. С. 79–88
 321. Чернышева Т.В. № 4. С. 98–101
 322. Чернышова А.Л. № 5. С. 73–81
 323. Чижевская С.Ю. № 3. С. 91–96; № 5. С. 99–103
 324. Чильчигашев Р.И. № 4. С. 50–55
 325. Чойнзонов Е.Л. № 1. С. 31–36; № 1. С. 83–87; № 2. С. 69–75; № 3. С. 67–71; № 3. С. 91–96
326. Чуруксаева О.Н. № 5. С. 25–32
327. Шаманин В.А. № 2. С. 38–41
 328. Шахристова Е.В. № 4. С. 50–55; № 6. С. 42–47
 329. Шелехов А.В. № 4. С. 70–74; № 5. С. 55–59
 330. Шпилева О.В. № 1. С. 78–82
331. Щупак И.Ю. № 1. С. 11–18
332. Юрмазов З.А. № 2. С. 42–47
333. Ядрина А.В. № 2. С. 21–28
 334. Якушина З.К. № 2. С. 12–20
 335. Янус Г.А. № 1. С. 59–66