

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

Журнал издается при поддержке Национального
союза «Ассоциация онкологов России»

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 сайтах: www.rosoncweb.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 27.05.2017 г.
Формат 60x84^{1/8}.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 13,5; усл. печ. л. 12,6; уч.-изд. л. 13,8.
Тираж 1000 экз. Заказ 42.

Учебная производственная типография ТГУ,
634050, г. Томск, пр. Ленина, 66.
При перепечатке ссылка на «Сибирский
онкологический журнал» обязательна
© Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 16, № 2 2017

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)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

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, MS MD, 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)

The journal is published with the support
of the Russian Oncology Association

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

© Tomsk National Research Medical Center of the
Russian Academy of Sciences

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 16, № 2 2017

Editor-in-Chief :

E.L. Choyznzonov, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian
Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*

Associate Editors:

V.E. Goldberg, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
N.V. Cherdynitseva, *PhD, Professor, Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*

Executive Editor:

S.G. Afanasyev, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*

Editorial Board:

M.I. Davydov, *MD, PhD, Professor, Member of the Russian
Academy of Sciences (Moscow, Russia)*
Ye.N. Imyanitov, *MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)*
L.A. Kolomiets, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
I.V. Kondakova, *PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
N.V. Litviakov, *PhD, DSc (Tomsk, Russia)*
S.A. Nekrylov, *PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
V.A. Novikov, *MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)*
I.N. Odintsova, *MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)*
V.M. Perelmuter, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
E.M. Slonimskaya, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
Zh.A. Startseva, *MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)*
S.A. Tuzikov, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
V.V. Udut, *MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)*
I.G. Frolova, *MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)*
O.V. Cheremisina, *MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)*
E.R. Chernykh, *PhD, Professor, Corresponding Member of Russian
Academy of Sciences, Professor (Novosibirsk, 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, *MS MD, F.A.C.S. (USA)*
A.Yu, *MD, Professor (Taiwan)*

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Шарабура Т.М., Важенин А.В., Гузь А.О., Захаров А.С., Ложков А.А., Давыдова О.Н., Пименова М.М., Збицкая М.А.</i> Обеспечение локо-регионарного контроля при комбинированном лечении плоскоклеточного рака головы и шеи	5
<i>Максимов М.О., Тузиков С.А., Стрижаков Г.Н., Родионов Е.О., Миллер С.В.</i> Выбор хирургической тактики при проксимальном местнораспространенном раке желудка на основе пигментной лимфографии	13
<i>Бычков В.А., Бондарь Л.Н., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М.</i> Характер течения плоскоклеточных карцином головы и шеи в зависимости от морфологических особенностей исходной опухоли	20

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Бабышкина Н.Н., Вторушин С.В., Дронова Т.А., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Цыганов М.М., Паталяк С.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В.</i> Роль рецептора трансформирующего фактора роста β 1 типа (TGF- β RI) в прогрессии люминального подтипа рака молочной железы	27
<i>Заборовский А.В., Гуревич К.Г.</i> Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть II. Многократное введение	36
<i>Степанов И.В., Алтыбаев С.Р., Крахмаль Н.В., Рачковский К.В., Сорокин Д.А., Афанасьев С.Г., Вторушин С.В., Завьялова М.В.</i> Особенности экспрессии EGFR при раке прямой кишки, связь с частотой метастатического поражения регионарных лимфатических узлов	42
<i>Марковский А.В., Страмбовская Н.Н., Терешков П.П.</i> Молекулярно-генетические и сывороточные маркеры нарушений фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы	50
<i>Какурина Г.В., Шишкин Д.А., Черемисина О.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л.</i> CAР1 – сывороточный маркер ранней диагностики рака гортани и гортаноглотки	56

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н.</i> Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи	61
<i>Полежаева И.С., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О.</i> Опыт применения гипотермии волосистой части кожи головы для профилактики алопеции при проведении химиотерапии	66

ОБЗОРЫ

<i>Водолажский Д.И., Кит О.И., Мозушкова Х.А., Пушков А.А., Тимошкина Н.Н.</i> Раковые тестикулярные антигены в иммунотерапии злокачественных опухолей	71
<i>Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., Бусько Е.А., Мищенко А.В., Гридасов В.В., Гафтон И.Г., Семилетова Ю.В.</i> Выявление рецидивов сарком мягких тканей конечностей	82
<i>Сулейманов Э.А., Каприн А.Д., Костин А.А., Москвичева Л.И.</i> Современные возможности диагностики и лечения больных злокачественными неорганными забрюшинными опухолями	90

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Крылов А.С., Ширяев С.В., Рыжков А.Д., Михайлова Е.В., Гончаров М.О., Севрюков Д.Д.</i> ОФЭКТ/РКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом в мониторинге эстеziонейробластомы	97
<i>Григорьевская З.В., Уткина В.Л., Петухова И.Н., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В.</i> Опыт применения даптомицина в лечении хронического остеомиелита грудины у больной раком молочной железы: клиническое наблюдение	103

ЮБИЛЕИ

Магарилл Ю.А. (к 70-летию со дня рождения)	107
--	-----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Sharabura T.M., Vazhenin A.V., Guz A.O., Zakharov A.S., Lozhkov A.A., Davydova O.N., Pimenova M.M., Zbitskaya M.A. The importance of achieving local control in patients with squamous cell head and neck cancer	5
Maksimov M.O., Tuzikov S.A., Strizhakov G.N., Rodionov E.O., Miller S.V. The choice of surgical tactics based on the results of pigmented lymphography for patients with locally advanced proximal gastric cancer	13
Bychkov V.A., Bondar L.N., Choinzonov E.L., Perelmutter V.M. Head and neck squamous cell carcinoma depending on the morphological characteristics of the primary tumor	20

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Babyskhina N.N., Vtorushin S.V., Dronova T.A., Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Tsyganov M.M., Patalyak S.V., Slonimskaya E.M., Cherdyntseva N.V. Role of transforming growth factor receptor β I type (TGF-BRI) in the progression of the luminal breast cancer subtype	27
Zaborovskiy A.V., Gurevich K.G. Modeling of targeted drug delivery part ii. Multiple drug administration ...	36
Stepanov I.V., Altybaev S.R., Krakhmal N.V., Rachkovsky K.V., Sorokin D.A., Afanasyev S.G., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V. EGFR expression in rectal cancer, relation to the frequency of lymph node metastasis	42
Markovsky A.V., Strambovskaya N.N., Tereshkov P.P. Molecular-genetic and serum disorders markers of folate metabolism in patients proliferative disease and breast cancer	50
Kakurina G.V., Shishkin D.A., Cheremisina O.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L. CAP1 as a serum marker for early detection of laryngeal and hypopharyngeal cancers	56

PRACTICE OF ONCOLOGY

Modestov A.A., Semjonov E.V., Zukov R.A., Slepov E.V., Eremina E.N., Gaas E.N. New approaches to the organization of skin cancer screening	61
Polezhaeva I.S., Starceva Zh.A., Goldberg V.E., Popova N.O. Experience of scalp cooling for prevention chemotherapy-induced hair loss	66

REVIEWS

Vodolazhsky D.I., Kit O.I., Mogushkova Kh.A., Pushkin A.A., Timoshkina N.N. Cancer testis antigens in cancer immunotherapy.....	71
Zinoviyev G.V., Gafton G.I., Busko E.A., Mishchenko A.V., Gridasov V.V., Gafton I.G., Semiletova Yu.V. Detection of recurrent soft tissue sarcomas of extremities	82
Suleimanov E.A., Kaprin A.D., Kostin A.A., Moskvicheva L.I. Modern possibilities of diagnostics and treatment of patients with retroperitoneal tumors	90

CASE REPORTS

Krylov A.S., Shiryaev S.V., Ryzhkov A.D., Mikhailova E.M., Goncharov M.O., Sevryukov D.D. Spect/ct with ^{99m}Tc -MIBI in monitoring of esthesioneuroblastoma	97
Grigorievskaya Z.V., Utkina V.L., Petukhova I.N., Tereshchenko I.V., Grigorievsky E.D., Dmitrieva N.V. Experience of using daptomycin in treatment of chronic sternal osteomyelitis in breast cancer patient: a clinical case report	103

ANNIVERSANES

70-th anniversary of Prof. Yu.A. Magarill	107
---	-----

Для цитирования: Шарабура Т.М., Важенин А.В., Гузь А.О., Захаров А.С., Ложков А.А., Давыдова О.Н., Пименова М.М., Збицкая М.А. Обеспечение локо-регионарного контроля при комбинированном лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 5–12. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-5-12

For citation: Sharabura T.M., Vazhenin A.V., Guz A.O., Zakharov A.S., Lozhkov A.A., Davydova O.N., Pimenova M.M., Zbitskaya M.A. The importance of achieving local control in patients with squamous cell head and neck cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 5–12. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-5-12

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛОКО-РЕГИОНАРНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

**Т.М. Шарабура^{1,2}, А.В. Важенин^{1,2}, А.О. Гузь^{1,2}, А.С. Захаров^{1,2}, А.А. Ложков¹,
О.Н. Давыдова¹, М.М. Пименова^{1,2}, М.А. Збицкая¹**

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск, Россия¹
454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: tatyana1612@yandex.ru¹

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия²
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64²

Аннотация

Обеспечение локо-регионарного контроля у пациентов с местнораспространенным, резектабельным плоскоклеточным раком головы и шеи является актуальной проблемой. Послеоперационная лучевая терапия с одновременной химиотерапией позволила улучшить результаты операции, но оказалась и более токсичной. Анализ результатов в зависимости от факторов риска (pT_{3-4} , N_+ , экстракапсулярное распространение, сосудистая и периневральная инвазия, положительный край резекции) позволил выделить пациентов высокого и промежуточного риска с наибольшим выигрышем от более агрессивного лечения. Избирательное подведение различных суммарных доз в зависимости от риска рецидива с применением современных технологий лучевой терапии, в частности 3-D конформной и лучевой терапии с модуляцией интенсивности, – еще один путь к более эффективному и менее токсичному лечению. Представлены результаты комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией 74 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи III–IVa стадии. Проведен анализ современного состояния проблемы обеспечения локального контроля с оценкой факторов риска для дифференцированного подведения суммарных доз. Оптимизация послеоперационной лучевой терапии по объему и дозам основана на идентификации клинических объемов различного риска, что, в свою очередь, возможно при мультидисциплинарном подходе с участием хирурга, морфолога, рентгенолога, радиотерапевта и медицинского физика.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, послеоперационная лучевая терапия, локо-регионарный контроль, факторы риска рецидива.

Большинство пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи имеют на момент обращения местнораспространенный опухолевый процесс, что определяет сложности выбора радикального метода лечения и высокий риск неудач. Продемонстрированы преимущества многокомпонентного комбинированного лечения над лучевым и хирургическим [1]. Первоначально была принята тактика комбинированного лечения с предоперационным облучением. Ограничение дозы облучения и риск послеоперационных осложнений послужили

основанием для поиска иного подхода. В 1999 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования RTOG 73–03, убедительно продемонстрировавшего преимущества послеоперационного облучения над дооперационным [2]. Два крупных ретроспективных анализа базы данных SEER, включавших 5297 [3] и 8795 [4] пациентов с опухолями головы и шеи, показали улучшение не только результатов локального контроля, но и общей выживаемости (ОВ) за счет проведения послеоперационной лучевой терапии

Таблица 1

Характеристика пациентов

Фактор риска	Частота рецидивов	p
Локализация опухоли		
Гортань	16/54 (30 %)	0,3
Слизистая полости рта	8/20 (40 %)	
Распространенность процесса		
T ₃	9/19 (47 %)	0,2
T ₄	15/55 (27 %)	
N ₀	11/40 (28 %)	0,3
N ₁	6/14 (43 %)	
N ₂	7/20 (35 %)	
Степень дифференцировки		
I	10/36 (28 %)	0,08
II	8/29 (28 %)	
III	6/9 (67 %)	
Факторы риска		
Есть	9/15 (60 %)	0,09
Нет	15/59 (25 %)	
Интервал О–ПОЛТ		
≤ 30 дней	8/15 (53 %)	0,03
≥ 30 дней	16/59 (27 %)	
Суммарная доза ЛТ		
≤ 50 Гр	2/12 (17 %)	0,7
50 Гр	17/49 (35 %)	
≥ 60 Гр	5/13 (39 %)	
Адъювантная ЛТ		
С ХТ	4/14 (29 %)	0,8
Без ХТ	20/60 (30 %)	

(ПОЛТ). В исследованиях RTOG 95–01 и EORTC 22931 удалось улучшить результаты ПОЛТ за счет одновременной химиотерапии с цисплатином [5, 6]. Важным итогом этих исследований явилось определение факторов риска рецидива (pT₃₋₄, N₊, экстракапсулярное распространение, сосудистая и периневральная инвазия, положительный край резекции) и пациентов высокого и промежуточного риска с наибольшим выигрышем от более агрессивного лечения.

Несмотря на достигнутые успехи, проблема обеспечения локо-регионарного контроля не теряет актуальности. В России средний показатель летальности в течение года среди пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи остается на уровне 30 % и выше. В отечественной практике многие годы применялось комбинированное лечение с дооперационным облучением. Несмотря на то, что российские стандарты лечения плоскоклеточного рака (ПКР) головы и шеи пока не определены, все больше специалистов отдают предпочтение послеоперационному облучению.

Цель исследования заключалась в изучении результатов комбинированного лечения с послеоперационной ЛТ пациентов с ПКР головы и шеи

для оценки факторов, определяющих эффективность на этапах многокомпонентного лечения.

Материал и методы

В Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере с 2011 по 2014 г. комбинированное лечение с послеоперационной лучевой или химиолучевой терапией проведено 115 пациентам с ПКР гортани и слизистой оболочки ротовой полости III–IVA (T₃₋₄, N₀₋₂, M₀) стадии. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 74 пациентов (табл. 1). Средний возраст – 56,7 ± 8,4 года. Все пациенты были оперированы. Кроме удаления первичной опухоли, операция включала селективную регионарную лимфодиссекцию 2–3-го уровней и 1, 4 и 5-го уровней при наличии показаний. Среднее количество удаленных и исследованных лимфатических узлов составило 11,0 ± 7,5 (от 2 до 33). Морфологическое исследование включало оценку параметров опухоли, состояние края резекции, количество удаленных и пораженных лимфатических узлов, наличие периневральной (ПНИ), лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) и экстракапсулярного распространения (ЭКР). Всем больным проводилась ПОЛТ на зоны регионарного метастазирования (лимфа-

Таблица 2

Частота локо-регионарных рецидивов в зависимости от различных факторов

Фактор риска	Частота рецидивов
Локализация опухоли	
Гортань	54 (73 %)
Слизистая ротовой полости	20 (27 %)
Пол	
Муж.	64 (86 %)
Жен.	10 (14 %)
Возраст	
≤50	11 (15 %)
51–70	61 (82 %)
≥ 70	2 (3 %)
Стадия процесса	
III (T ₃ N ₀₋₁ M ₀)	10 (14 %)
IVA (T ₃ N ₂ M ₀ , T _{4a} N ₀₋₂ M ₀)	64 (86 %)
Критерий pT	
pT ₃	19 (26 %)
pT ₄	55 (74 %)
Критерий pN	
pN ₀	40 (54 %)
pN ₁	14 (19 %)
pN ₂	20 (27 %)
Количество исследованных лимфоузлов	
≤5	25 (34 %)
6–10	20 (27 %)
≥ 10	29 (39 %)
Степень дифференцировки	
I	36 (49 %)
II	29 (39 %)
III	9 (12 %)
Факторы риска	
ПНИ	6 (8 %)
ЛВИ	4 (5 %)
ЭКР	7 (9 %)
+ край резекции	4 (5 %)
Сочетание факторов	5 (7 %)
Интервал О–ПОЛТ	
≤ 30 дней	15 (20 %)
31–60 дней	49 (66 %)
≥ 60 дней	10 (14 %)
Суммарная доза ЛТ	
≤ 50 Гр	12 (16 %)
50 Гр	49 (66 %)
≥ 60 Гр	13 (18 %)
Адьювантная ЛТ	
С ХТ	14 (19 %)
Без ХТ	60 (81 %)

тические узлы шеи I–IV уровней) СОД 46–50 Гр и на ложе опухоли СОД 46–66 Гр. Химиотерапия цисплатином в дозе 100 мг/м² 1 раз в 3 недели назначалась одновременно с ПОЛТ при наличии метастазов в регионарных ЛУ.

Результаты

Лучевой мукозит II–III степени по шкале EORTC/RTOG в процессе ПОЛТ отмечен у всех пациентов. На фоне терапии сопровождения и при обеспечении зондового питания в большин-

стве случаев проведено непрерывное облучение. Среди 14 пациентов, получавших ХТ, тошнота и рвота легкой степени встречались в 11 случаях, в процессе ПОЛТ все пациенты получили два введения цисплатина в запланированной дозе, тяжелой гематологической токсичности не отмечено.

Основное внимание при анализе результатов было уделено оценке частоты рецидивов в зависимости от стадии, известных факторов риска рецидива и параметров лечения (табл. 2). Медиана наблюдения составила 17 мес (от 6 до 50 мес). Ре-

цидивы диагностированы у 24 (32 %) пациентов. Изолированные рецидивы в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) или в ложе опухоли диагностированы в равных пропорциях, по 10 (42 %) случаев, в 4 (16 %) случаях регионарные рецидивы сочетались с локальными. В течение года возникли 20 из 24 рецидивов, в том числе 11 – в первые 6 мес после операции. Одногодичная общая выживаемость – 79 %, медиана ОВ – 16 мес, 1-летняя выживаемость без признаков заболевания – 73 %. Не выявлено значимой зависимости риска рецидива от локализации опухоли, хотя рецидивы встречались чаще среди пациентов с опухолью слизистой ротовой полости. Значимыми факторами риска рецидива оказались такие морфологические признаки, как ПНИ или ЛВИ инвазия, ЭКР, положительный край резекции, низкая степень дифференцировки опухоли (табл. 2).

Среди значимых параметров лечения были выделены: продолжительность интервала от операции до начала послеоперационной ЛТ (О–ПОЛТ), значение суммарной дозы облучения и применение одновременно с облучением ХТ. Продолжительность интервала О–ПОЛТ колебалась от 16 до 97 дней, в среднем – $43,5 \pm 14,7$ дня. Выявленные различия в частоте рецидивов в зависимости от продолжительности интервала О–ПОЛТ при многофакторном анализе отказались незначимыми. Не получено достоверной зависимости частоты рецидивов от величины суммарной дозы, но рецидивы развивались в среднем на 3 мес позднее при дозах более 50 Гр. Из 37 больных, имевших высокий риск рецидива, химиотерапия в процессе ПОЛТ была проведена лишь 14. Среди получивших ХТ одновременно с ПОЛТ частота рецидивов составила 29 % и 42 % – среди имевших показания, но не получивших ХТ из-за противопоказаний.

Состояние регионарного лимфатического коллектора является важным прогностическим фактором. Проведен анализ результатов лечения в подгруппах: 1) без метастазов в регионарные ЛУ ($pT_{3-4}N_0M_0$), которую составили 40 больных, и 2) с метастазами в ЛУ шеи ($pT_3N_2M_0$, $pT_4N_{1-2}M_0$) – 34 пациента. Среднее количество удаленных и исследованных ЛУ составило $10,6 \pm 8,5$ и $11,4 \pm 6,7$ соответственно. При N_+ метастазы выявлены в среднем в $3,5 \pm 2,4$ (от 1 до 9) лимфоузла. Рецидивы диагностированы у 11 (27,5 %) пациентов с N_0 и у 13 (38,3 %) – с N_{1-2} . Рецидивы в регионарных ЛУ преобладали в обеих группах (6 и 7 случаев), диагностировано 3 и 4 случая рецидивов в ложе опухоли и по 2 случая сочетанных локо-регионарных рецидивов (ЛРР) в каждой подгруппе. У пациентов с N_0 частота регионарного метастазирования составила 20 %, у больных с N_{1-2} – 30 %. Из 11 пациентов с N_0 с рецидивами в 5 случаях присутствовал какой-либо неблагоприятный фактор: у одного пациента было сочетание ПНИ, ЛВИ и ПКР низкой степени дифференцировки, еще у одного – положительный

край резекции и у трех пациентов – ПКР низкой степени дифференцировки.

В проведенном исследовании 1-летняя общая выживаемость составила 79 %, 1-летняя выживаемость без признаков заболевания – 73 %. Анализ полученных результатов позволил выделить ряд проблем, значимых для обеспечения локального контроля: трудности визуализации и отсутствие маркировки зон риска рецидива как в ложе опухоли, так и в зоне регионарного метастазирования и, как следствие, подведение недостаточной суммарной дозы; недоучет значимости факторов риска у пациентов с N_0 и отказ от ХТ одновременно с ПОЛТ, в том числе у части больных вследствие нарушения питания после операции. Основная проблема, таким образом, заключается в последовательной оценке риска рецидива и дифференцировки зон риска хирургом и морфологом для последующего выбора адекватного объема адъювантной терапии радиотерапевтом и химиотерапевтом.

Обсуждение

Анализ собственного опыта и данных литературы свидетельствует о том, что пациенты с ПКР головы и шеи представляют весьма неоднородную группу по риску локо-регионарных рецидивов. Проблема заключается в том, что, кроме распространенности опухоли, характеризуемой критериями Т и N, есть ряд других морфологических признаков, не менее важных, а иногда и более значимых, чем стадия заболевания. Исторически были определены такие факторы риска, как состояние края резекции, наличие перинеуральной инвазии, количество и локализация регионарных метастазов, наличие экстракапсулярного распространения. Однако значимость этих факторов, по мнению авторов, различна. В 2015 г. Lu et al. [7] в ретроспективном исследовании, включавшем 117 пациентов с местнораспространенным ПКР головы и шеи, получивших ПОЛТ, в результате многофакторного анализа определили независимые прогностические факторы: локализация опухоли в ротоглотке ($p=0,014$), ЭКР ($p=0,012$) и значение суммарной дозы ≥ 60 Гр ($p=0,012$). Peters et al. [8] считали необходимым учитывать такие факторы, как локализация опухоли в ротовой полости, близкий или позитивный край резекции, ПНИ, два или более шейных метастазов, метастаз >3 см, ЭКР, общий статус по шкале Zubrod ≥ 2 баллов, начало ЛТ более чем через 6 нед после операции. Пациенты были отнесены к группе промежуточного риска при наличии 1 из перечисленных факторов, кроме ЭКР и к группе высокого риска при наличии двух и более факторов или ЭКР. При анализе результатов исследований RTOG 85–03 и 88–24 к промежуточному риску были отнесены пациенты с ЭКР или 2 и более шейными метастазами, а к высокому риску – пациенты с позитивным краем резекции. Но большинство авторов, включая анализ EORTC/

RTOG, отнесли к факторам высокого риска наличие ЭКР или позитивного края резекции. В целом ряде исследований лишь среди пациентов с этими факторами риска было получено достоверное улучшение показателей локального контроля и общей выживаемости за счет добавления ХТ к адъювантной ЛТ, и преимущество оказалось незначимым при наличии других факторов риска [6, 9]. Таким образом, пациенты с ПКР головы и шеи высокого риска являются кандидатами для более агрессивной адъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ). Вместе с тем одновременная ХЛТ существенно увеличивает токсичность лечения [5, 7], что ограничивает ее применение у целого ряда пациентов. Снижение токсичности ХЛТ возможно за счет оптимизации величины суммарной дозы в зависимости от уровня риска рецидива. Рекомендуется подводить дозу 50 Гр за 25 фракций на зону микроскопического распространения опухоли без лимфодиссекции и увеличивать дозу до 60 Гр за 30 фракций при послеоперационном облучении из-за гипоксии в зоне операции. Peters et al. [8] рандомизировали группу пациентов низкого, промежуточного и высокого риска по величине дозы на зоны риска рецидива. При этом частота ЛРР в течение 2 лет наблюдения составила 26 %. Пациенты низкого риска имели более высокий риск рецидива при дозах ≤ 54 Гр в сравнении с $\geq 57,6$ Гр без улучшения локального контроля при дозах свыше 57,6 Гр. Частота рецидивов составляла 20–30 % при наличии ЭКР и 5–13 % без ЭКР, но при наличии 4 и более неблагоприятных факторов риск рецидива приближался к риску при ЭКР. Для пациентов высокого риска с ЭКР, получивших СОД 57,6 Гр, 2-летний локальный контроль составил

52 % и СОД 63 Гр – 74 %, при СОД 68,4 Гр улучшения показателей локального контроля не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что при дневной фракции 1,7 Гр минимальная суммарная доза на ложе опухоли должна составлять 57,6 Гр, с бустом до 63 Гр на зону высокого риска, в том числе на область экстракапсулярного распространения. Эскалация дозы свыше 63 Гр с разовой дозой 1,8 Гр в день не улучшает результаты лечения [8]. Избирательное подведение различных суммарных доз к зонам регионарного шейного лимфооттока в зависимости от риска рецидива с применением современных технологий лучевой терапии, в частности лучевой терапии с модуляцией интенсивности (ЛТМИ), – еще один путь к более эффективному и менее токсичному лечению. Однако верификация зон риска вызывает известные трудности, что объясняет разноречивые данные авторов. Studer et al. [10] получили при послеоперационной ЛТМИ 2-летний локальный контроль, равный 92 %, что оказалось лучше по сравнению с группой исторического контроля с послеоперационной 3D конформной ЛТ (локальный контроль – 70–80 %). Eisbruch et al. [11] получили аналогичные резуль-

таты, при послеоперационной ЛТМИ 3-летний локальный контроль составил 84 %. На объем РТВ для послеоперационного ложа опухоли с и без ЭКР предписывалась доза 64 Гр и 60 Гр соответственно и доза 50–54 Гр на объем РТВ для неоперированной субклинической зоны. Yao et al. [12] при послеоперационной ЛТМИ выделили 3 клинических объема (CTV1, CTV2 и CTV3). При высоком риске на эти объемы рекомендованы дозы 64–66 Гр, 60 Гр и 54 Гр, при промежуточном риске – 60 Гр, 60 Гр и 54 Гр соответственно. При таком подходе не отмечено статистически значимого влияния на локальный контроль ХТ ($p=0,402$), критериев Т ($p=0,722$) и N ($p=0,712$).

В исследовании Chan et al. [13] из 180 пациентов, получивших послеоперационную ЛТМИ, 38 (21 %) имели ЛРР. Из них 26 рецидивов локализовались в поле облучения, 7 – в маргинальной зоне и 5 – за пределами поля, в контролатеральных ЛУ и в области органов риска с ограничением дозы (околоушная область). Таким образом, треть всех рецидивов были маргинальными или находились вне поля облучения, что может свидетельствовать о неадекватном выборе целевого объема. Hsieh et al. [14] были более успешными в определении целевого объема при проведении послеоперационной спиральной томотерапии, что положительно повлияло на локальный контроль. Авторы выделили клинические объемы высокого, промежуточного и низкого риска с подведением 60–66 Гр, 59,4–60 Гр и 51,2–54 Гр за 30–33 фракции соответственно. Локо-регионарные рецидивы диагностированы у 11 (20,8 %) из 53 пациентов с ПКР ротовой полости высокого и промежуточного риска. Рецидивы в поле облучения, в ложе опухоли были в 6 (11,3 %) случаях, в регионарных ЛУ – в 3 (5,7 %) наблюдениях. Маргинальных рецидивов не было, и лишь 2 (3,8 %) рецидива возникли вне поля облучения. При этом удалось избежать тяжелой ксеростомии, а ксеростомия II степени возникла через 6 мес после лечения в 33 % с полной регрессией через 48 мес. В то же время Chen et al. [15] не получили различий в результатах послеоперационной конвенциональной и ЛТМИ среди 49 пациентов с ПКР ротовой полости III–IV стадии при меньшей поздней токсичности при ЛТМИ. Lee et al. [16] представили опыт применения послеоперационной ЛТМИ со средней дозой 66 Гр у 43 пациентов с ПКР головы и шеи. При медиане наблюдения 17 мес рецидивы диагностированы у 7 пациентов. Интересно, что среди получивших самостоятельную ЛТ со средней дозой 70 Гр при медиане наблюдения 25 мес локальные рецидивы встречались значительно реже (4 из 107), что авторы объясняют более высоким уровнем доз и в этой связи считают, что эскалация дозы может улучшить локальный контроль и при ПОЛТ.

В исследовании Carrillo et al. [17] по результатам регионарной лимфодиссекции были идентифици-

рованы три клинических объема для регионарных ЛУ: CTV0, CTV1 и CTV2 с риском поражения <10%, 10–25 % и 25 % с предписанной дозой <35 Гр, 50 Гр и 66–70 Гр соответственно. Рецидивы в зоне высокого риска (CTV1-CTV2) диагностированы в 12 случаях, рецидивы в маргинальной зоне (CTV1/CTV0) – в 1, вне зоны облучения – в 2 случаях. Трехлетний регионарный контроль составил 80 %. Результаты такого селективного послеоперационного облучения регионарных ЛУ оказались сопоставимы со стандартным объемом облучения при меньшем риске осложнений [17]. Эти данные свидетельствуют о том, что преимущества дифференцированного подведения различного уровня доз к клиническим объемам в зависимости от риска рецидива могут быть реализованы при точной идентификации этих объемов, что, в свою очередь, возможно при тесном взаимодействии специалистов на всех этапах лечения. Задача хирурга заключается в интраоперационной маркировке области высокого риска и идентификации уровней удаленных ЛУ для последующей оценки морфологом. Морфологическое заключение должно включать оценку состояния края резекции, наличие ПНИ, ЭКР, ЛВИ. Реализация дифференцированного облучения клинических и планируемых объемов

возможна с применением современных технологий 3-D конформной ЛТ и ЛТМИ при участии рентгенолога, радиотерапевта и медицинского физика.

Заключение

Послеоперационная лучевая терапия является неотъемлемым компонентом лечения местнораспространенного резектабельного ПКР головы и шеи. Для выбора адекватного объема адъювантной терапии необходимо идентифицировать группы риска в зависимости от таких факторов, как ЭКР, ПНИ, ЛВИ, + край резекции, pN_2/N_3 , метастазы в ЛУ IV/V уровней. Пациенты высокого риска должны получать ПОЛТ одновременно с ХТ. Для обеспечения высокого локального контроля при наличии факторов риска следует предусмотреть подведение суммарных доз, близких к суммарным дозам самостоятельной ЛТ, но подводимых дифференцированно на клинические объемы различного уровня риска, что позволит снизить токсичность лечения. Условием оптимизации комбинированного лечения пациентов с ПКР головы и шеи является мультидисциплинарный подход, предполагающий тесное взаимодействие хирурга, морфолога, рентгенолога, радиотерапевта и медицинского физика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Soo K.C., Tan E.H., Wee J., Lim D., Tai B.C., Khoo M.L., Goh C., Leong S.S., Tan T., Fong K.W., Lu P., See A., Machin D. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer*. 2005 Aug 8; 93 (3): 279–86.
2. Tupchong L., Scott C.B., Blitzer P.H., Marcial V.A., Lowry L.D., Jacobs J.R., Stetz J., Davis L.W., Snow J.B., Chandler R. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Jan; 20 (1): 21–8.
3. Kao J., Lavaf A., Teng M.S., Huang D., Genden E.M. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jun 1; 71 (2): 362–70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.058
4. Kao J., Lavaf A., Teng M.S., Huang D., Genden E.M. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2008 Feb 1; 112 (3): 535–43.
5. Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., Forastiere A.A., Jacobs J., Saxman S.B., Kish J.A., Kim H.E., Cmelak A.J., Rotman M., Lustig R., Ensley J.F., Thorstad W., Schultz C.J., Yom S.S., Ang K.K. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Dec 1; 84 (5): 1198–205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.
6. Bernier J., Domez C., Ozsahin M., Matuszewska K., Lefebvre J.L., Greiner R.H., Cognetti F. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1945–1952.
7. Lu H.J., Yang C.C., Wang L.W., Chu P.Y., Tai S.K., Chen M.H., Chang P.M.H. Modified Weekly Cisplatin-Based Chemotherapy Is Acceptable in Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 307576.
8. Peters L.J., Goepfert H., Ang K.K., Byers R.M., Maor M.H., Guillemandegui O., Oswald M.J. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; Apr 30; 26 (1): 3–11.
9. Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., Forastiere A.A., Jacobs J., Saxman S.B., Lustig R. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Dec 1; 84 (5): 1198–205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.
10. Studer G., Zwahlen R.A., Graetz K.W., Davis B.J., Glanzmann C. IMRT in oral cavity cancer. *Radiation Oncology*. 2007; 2: 16.
11. Eisbruch A., Marsh L.H., Dawson L.A., Bradford C.R., Teknos T.N., Chepeha D.B., Wolf G.T. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59 (1): 28–42.
12. Yao M., Dornfeld K.J., Buatti J.M., Skwarchuk M., Tan H., Nguyen T., Graham S.M. Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma – the University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (2): 410–421.
13. Chan A.K., Huang S.H., Le L.W., Yu E., Dawson L.A., Kim J.J., Chan K. Postoperative intensity-modulated radiotherapy following surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: patterns of failure. *Oral Oncol*. 2013 Mar; 49 (3): 255–60. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.09.006.
14. Hsieh C.H., Shueng P.W., Wang L.Y., Liao L.J., Lin Y.C., Kuo Y.S., Hsieh Y.P. Clinical effectiveness, toxicity, and failure patterns of helical tomotherapy for postoperative oral cavity cancer patients. *Onco Targets Ther*. 2014 Mar 10; 7: 405–14. doi: 10.2147/OTT.S59998. eCollection 2014.
15. Chen W.C., Hwang T.Z., Wang W.H., Lu C.H., Chen C.C., Chen C.M., Chen M.F. Comparison between conventional and intensity-modulated post-operative radiotherapy for stage III and IV oral cavity cancer in terms of treatment results and toxicity. *Oral Oncol*. 2009; 45 (6): 505–10. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.002.
16. Lee N., Xia P., Fischbein N.J., Akazawa P., Akazawa C., Quivey J.M. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: The UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57(1): 49–60.
17. Carrillo M.M., Martín I.T., Lara I.M., de Almodovar Rivera J.M.R., Ávila R.D.M. Selective use of postoperative neck radiotherapy in oral cavity and oropharynx cancer: a prospective clinical study. *Radiat Oncol*. 2013; 8: 103. doi: 10.1186/1748-717X-8-103.

Поступила 7.11.16

Принята в печать 28.02.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шарабура Татьяна Михайловна, кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением общего профиля, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: tatyana1612@yandex.ru.

Важенин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный врач, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: onco74@chelonco.ru. SPIN-код: 1350-9411.

Гузь Александр Олегович, заведующий онкологическим отделением опухолей головы и шеи, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: guz_a_o@mail.ru. SPIN-код: 5762-9393

Захаров Александр Сергеевич, врач-онколог онкологического отделения опухолей головы и шеи, заведующий приёмным покоем, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: zaharov_2005@mail.ru. SPIN-код: 6469-6019.

Ложков Алексей Александрович, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: l615@mail.ru.

Давыдова Ольга Николаевна, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: olga_davydova_641@mail.ru.

Пименова Марина Михайловна, врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения общего профиля, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: pimenovamm@mail.ru.

Збицкая Марина Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог поликлиники, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: marina_zb@mail.ru.

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

THE IMPORTANCE OF ACHIEVING LOCAL CONTROL IN PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL HEAD AND NECK CANCER

**T.M. Sharabura^{1,2}, A.V. Vazhenin^{1,2}, A.O. Guz^{1,2}, A.S. Zakharov^{1,2},
A.A. Lozhkov¹, O.N. Davydova¹, M.M. Pimenova^{1,2}, M.A. Zbitskaya¹**

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, Chelyabinsk, Russia¹

454087, Chelyabinsk, Blyukhera str., 42¹

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia²

454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64²

Abstract

The achievement of local control in patients presenting with locally advanced squamous cell head and neck carcinoma is of great importance. Postoperative radiotherapy with concurrent chemotherapy was shown to improve the outcome of surgery, but was also associated with higher rates of acute toxicity. Analysis of the results depending on risk factors (rT_{3-4} , N_+ , extracapsular extension, vascular and perineural invasion, positive resection margin) allowed for identification of high- and intermediate-risk patients with the greatest benefit from more aggressive treatment. Selectively delivering total doses of radiotherapy, in particular 3-D conformal and intensity modulated radiotherapy is another way to more effective and less toxic treatment. The results of combined modality treatment with postoperative radiotherapy were presented for 74 patients with stage III–IVA squamous cell head and neck carcinoma. The problem of achieving local control was analyzed with the assessment of risk factors for differential delivery of the total doses. The optimization of postoperative radiation therapy in terms of volume and dose was based on the identification of different clinical risk factors, which in turn is possible with a multidisciplinary approach involving a surgeon, pathologist, radiologist, radiotherapist and medical physicist.

Key words: squamous cell carcinoma of the head and neck, postoperative radiotherapy, local control, risk factors for relapse, recurrences.

REFERENCES

1. Soo K.C., Tan E.H., Wee J., Lim D., Tai B.C., Khoo M.L., Goh C., Leong S.S., Tan T., Fong K.W., Lu P., See A., Machin D. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer*. 2005 Aug 8; 93 (3): 279–86.
2. Tupchong L., Scott C.B., Blitzer P.H., Marcial V.A., Lowry L.D., Jacobs J.R., Stetz J., Davis L.W., Snow J.B., Chandler R. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Jan; 20 (1): 21–8.

3. Kao J., Lavaf A., Teng M.S., Huang D., Genden E.M. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jun 1; 71 (2): 362–70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.058

4. Kao J., Lavaf A., Teng M.S., Huang D., Genden E.M. Adjuvant radiotherapy improves overall survival for patients with lymph node-positive head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2008 Feb 1; 112 (3): 535–43.

5. Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., Forastiere A.A., Jacobs J., Saxman S.B., Kish J.A., Kim H.E., Cmelak A.J., Rotman M., Lustig R., Ensley J.F., Thorstad W., Schultz C.J., Yom S.S., Ang K.K. Postoperative

concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Dec 1; 84 (5): 1198–205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.

6. *Bernier J., Domette C., Ozsahin M., Matuszewska K., Lefebvre J.L., Greiner R.H., Cognetti F.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1945–1952.

7. *Lu H.J., Yang C.C., Wang L.W., Chu P.Y., Tai S.K., Chen M.H., Chang P.M.H.* Modified Weekly Cisplatin-Based Chemotherapy Is Acceptable in Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 307576

8. *Peters L.J., Goepfert H., Ang K.K., Byers R.M., Maor M.H., Guillemondegui O., Oswald M.J.* Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; Apr 30; 26 (1): 3–11.

9. *Cooper J.S., Zhang Q., Pajak T.F., Forastiere A.A., Jacobs J., Saxman S.B., Lustig R.* Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Dec 1; 84 (5): 1198–205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008.

10. *Studer G., Zwahlen R.A., Graetz K.W., Davis B.J., Glanzmann C.* IMRT in oral cavity cancer. *Radiation Oncology.* 2007; 2: 16.

11. *Eisbruch A., Marsh L.H., Dawson L.A., Bradford C.R., Teknos T.N., Chepeha D.B., Wolf G.T.* Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59 (1): 28–42.

12. *Yao M., Dornfeld K.J., Buatti J.M., Skwarchuk M., Tan H., Nguyen T., Graham S.M.* Intensity-modulated radiation treatment for head-and-neck squamous cell carcinoma – the University of Iowa experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (2): 410–421.

13. *Chan A.K., Huang S.H., Le L.W., Yu E., Dawson L.A., Kim J.J., Chan K.* Postoperative intensity-modulated radiotherapy following surgery for oral cavity squamous cell carcinoma: patterns of failure. *Oral Oncol.* 2013 Mar; 49 (3): 255–60. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.09.006.

14. *Hsieh C.H., Shueng P.W., Wang L.Y., Liao L.J., Lin Y.C., Kuo Y.S., Hsieh Y.P.* Clinical effectiveness, toxicity, and failure patterns of helical tomotherapy for postoperative oral cavity cancer patients. *Onco Targets Ther.* 2014 Mar 10; 7: 405–14. doi: 10.2147/OTT.S59998. eCollection 2014.

15. *Chen W.C., Hwang T.Z., Wang W.H., Lu C.H., Chen C.C., Chen C.M., Chen M.F.* Comparison between conventional and intensity-modulated post-operative radiotherapy for stage III and IV oral cavity cancer in terms of treatment results and toxicity. *Oral Oncol.* 2009; 45 (6): 505–10. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.002.

16. *Lee N., Xia P., Fischbein N.J., Akazawa P., Akazawa C., Quivey J.M.* Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: The UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57(1): 49–60.

17. *Carrillo M.M., Martín I.T., Lara I.M., de Almodóvar Rivera J.M.R., Ávila R.D.M.* Selective use of postoperative neck radiotherapy in oral cavity and oropharynx cancer: a prospective clinical study. *Radiat Oncol.* 2013; 8: 103. doi: 10.1186/1748-717X-8-103.

Received 7.11.16
Accepted 28.02.17

ABOUT THE AUTHORS

Sharabura Tatiana M., MD, PhD, Chief of Radiology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: tatiana1612@yandex.ru.

Vazhenin Andrey V., MD, DSc, Professor, Academic of RAS, Head Physician of Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: onco74@chelonco.ru SPIN-code: 1350-9411.

Guz Aleksandr O., MD, Chief of Head and Neck Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: guz_a_o@mail.ru.

Zakharov Aleksandr S., MD, oncologist, Head and Neck Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: zaharov_2005@mail.ru.

Lozhkov Aleksey A., MD, radiologist, Radiology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: l615@mail.ru

Davydova Olga N., MD, radiologist, Radiology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: olga_davydova_641@mail.ru.

Pimenova Marina M., MD, radiologist, Radiology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: pimenovamm@mail.ru.

Zbitskaya Marina A., MD, PhD, Outpatient Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: marina_zb@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Максимов М.О., Тузиков С.А., Стрижаков Г.Н., Родионов Е.О., Миллер С.В. Выбор хирургической тактики при проксимальном местнораспространенном раке желудка на основе пигментной лимфографии. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 13–19. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-13-19

For citation: Maksimov M.O., Tuzikov S.A., Strizhakov G.N., Rodionov E.O., Miller S.V. The choice of surgical tactics based on the results of pigmented lymphography for patients with locally advanced proximal gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 13–19. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-13-19

ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ПРОКСИМАЛЬНОМ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА НА ОСНОВЕ ПИГМЕНТНОЙ ЛИМФОГРАФИИ

М.О. Максимов^{1,3}, С.А. Тузиков^{2,4}, Г.Н. Стрижаков¹, Е.О. Родионов²,
С.В. Миллер²

ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», г. Абакан¹
655000, г. Абакан, ул. Ленина, 90. E-mail: maksimov.mo@mail.ru ¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: scorpion1612@list.ru ²

ГБУЗ РХ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Абакан³
655009, г. Абакан, ул. Цукановой, 173³

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск⁴
634050, Томск, Московский тракт, 2⁴

Аннотация

Введение. Отсутствие малозатратных и доступных достоверных методов диагностики лимфогенного распространения рака желудка и стандартной технологии оперативного вмешательства при проксимальном раке желудка является актуальной темой для исследования. **Цель исследования** – изучить эффективность методики пигментной лимфографии и разработать критерии определения объема хирургического вмешательства в лечении проксимального рака желудка. **Материал и методы.** В исследование включены 68 больных местнораспространенным раком проксимального отдела желудка, которые были разделены на 2 группы в зависимости от объема выполненной операции: с субтотальной проксимальной резекцией желудка и гастрэктомией. Для интраоперационной диагностики метастатического поражения лимфатических узлов желудка применялась методика пероральной пигментной лимфографии. **Результаты.** Чувствительность, специфичность и точность установления метастатического поражения лимфоузлов при раке желудка методики пигментной лимфографии составила 99,0 %, 89,8 % и 93,4 % соответственно. Разработанный алгоритм выбора объема операции при проксимальном раке желудка позволил обосновать выполнение субтотальной проксимальной резекции с лучшими показателями общей выживаемости по сравнению с гастрэктомией – $66,4 \pm 13,2$ % и $48,7 \pm 16,9$ % соответственно ($p=0,021$). **Заключение.** Методика пероральной пигментной лимфографии является эффективной. Выполнение субтотальной проксимальной резекции желудка по поводу проксимального местнораспространенного рака желудка в соответствии с разработанным алгоритмом улучшает отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: проксимальный рак желудка, хирургическое лечение, диагностика лимфогенной распространенности, пероральная пигментная лимфография.

На протяжении последних десятилетий на фоне снижения общей заболеваемости раком желудка (РЖ) отмечается рост первично выявленных случаев злокачественных опухолей, поражающих проксимальные отделы этого органа [1–3]. Основным методом лечения проксимального рака желудка (ПРЖ) является радикальная операция. Несмотря на безусловный прогресс, достигнутый за последние годы в хирургии рака желудка, многие

проблемы еще не решены. Одной из них является стандартизация хирургической тактики при лечении больных раком в зависимости от локализации и распространенности, в том числе для проксимального отдела желудка. По-прежнему актуальными остаются вопросы закономерностей лимфогенного метастазирования рака желудка, что нашло отражение в отсутствии единого мнения по стадийности поражения лимфатических коллекторов [4, 5].

Особенности лимфогенного метастазирования проксимального рака желудка в значительной степени определяют специфику этого заболевания и подходы к хирургическому лечению [4, 6, 7]. В литературе приводятся следующие данные о частоте метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных ПРЖ: метастазы вдоль малой кривизны желудка встречаются в 80–83 % случаев, в паракардиальных лимфоузлах – в 48–56 %, в области чревного ствола – в 38 %, в лимфоузлах вдоль большой кривизны желудка – в 40 %, в параэзофагеальных лимфоузлах – в 37 % [8]. Исследование вариантов поражения лимфоузлов метастазами имеет значение для оценки расширенных лимфаденэктомий при операциях по поводу рака желудка. Первый, второй, третий этапы в каждом коллекторе рассматривают как последовательные по лимфооттоку и метастазированию узлы. Это предполагает поражение предыдущих групп при наличии метастазов в узлах последующего звена [9].

В последние годы широко обсуждается концепция «выбора объема хирургического лечения в зависимости от стадии». Интраоперационное исследование так называемых сторожевых лимфатических узлов может позволить сократить объем оперативного вмешательства, минимизируя тем самым его травматичность и риск примерно у 30–40 % больных, у которых по статистике отсутствуют лимфогенные метастазы [10]. Сторонники этой концепции считают возможным использование индивидуальных схем лимфодиссекции («individual lymph node dissection extent scheme»), ориентируясь на частоту лимфогенного метастазирования, исходя из наиболее вероятных маршрутов, размеров опухоли, ее гистологического варианта и картографии «сторожевых лимфатических узлов».

Несмотря на современные возможности диагностики, определение метастазов рака желудка в париетальные лимфатические узлы ограничено не только на дооперационном этапе, но и при ревизии органов брюшной полости [11]. Анализ литературных данных демонстрирует увеличение числа исследований по определению сторожевого лимфатического узла при раке желудка. Для выявления сторожевого узла предлагаются три метода: с использованием красителя, коллоидного радиофармпрепарата и комбинированные, однако точность методик не позволяет рекомендовать их во всех случаях лечения [10, 12]. Таким образом, разработка малозатратных и доступных методов

диагностики лимфогенного распространения рака желудка и стандартной технологии оперативного вмешательства по поводу ПРЖ является актуальной темой исследования.

Цель исследования – изучить эффективность методики пигментной лимфографии и разработать критерии определения объема хирургического вмешательства по поводу проксимального рака желудка, основываясь на закономерностях его лимфогенного метастазирования.

Материал и методы

В исследование включены 68 пациентов с морфологически верифицированным местнораспространенным ($T_{3-4}N_{0-3}M_0$) раком проксимального отдела желудка, которые получали радикальное хирургическое лечение в условиях ГБУЗ РХ «Республиканский клинический онкологический диспансер» в период с 2010 по 2015 г.

Во всех случаях выполнялось оперативное вмешательство в радикальном объеме, выбор которого при раке проксимального отдела желудка определялся совокупностью определенных факторов, таких как локализация опухолевого процесса (кардия, дно, верхняя треть тела желудка), форма роста опухоли, предоперационное морфологическое заключение, интраоперационные признаки лимфогенного метастазирования. Во всех случаях перигастральная лимфодиссекция D2 являлась обязательным компонентом хирургического лечения. В соответствии с выполненным объемом хирургического вмешательства больные были разделены на 2 группы:

I группа – 37 пациентов, которым выполнена гастрэктомия;

II группа – 31 пациент, которым выполнена проксимальная субтотальная резекция желудка.

Распределение пациентов по полу и возрасту было следующим: мужчины – 43 (63,2 %), средний возраст – 62 года; женщины – 25 (36,8 %), средний возраст – 65,3 года. Распределение по гистотипу: аденокарцинома высокой дифференцировки выявлена у 4 (5,9 %), умеренной дифференцировки – у 24 (35,3 %), низкой дифференцировки – у 35 (51,4 %) больных. Перстневидноклеточный рак диагностирован в 5 (7,4 %) случаях. Для распределения по стадиям использовалась классификация TNM 7 пересмотра (2009). По основным клинкоморфологическим параметрам пациенты обеих групп были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от распространенности опухоли

Местная распространенность	Лимфогенная распространенность			Всего
	N_0	N_1	N_2	
T_3	17 (25,0 %)	8 (11,8 %)	9 (13,2 %)	34 (50,0 %)
T_{4a}	2 (2,9 %)	15 (22,1 %)	9 (13,2 %)	26 (38,2 %)
T_{4b}	-	6 (8,8 %)	2 (2,9 %)	8 (11,8 %)

Для интраоперационной диагностики состояния лимфатических узлов (ЛУ) желудка применялась разработанная нами методика пероральной пигментной лимфографии [13]. Методика основывается на свойствах лимфатических узлов, не пораженных метастазами, окрашиваться лимфотропным красителем (1 % раствор метиленовой сини). Мы считаем достаточной дозой для выполнения пероральной лимфографии введения 10 мл 1,0 % раствора метиленовой сини за 2 ч до операции. Вид окрашенного и не пораженного метастазами ЛУ представлен на рис.1.

По данным литературы, вопрос о целесообразности принципиальной спленэктомии при раке желудка окончательно не решен. В проведенном исследовании, принимая решение о ее выполнении, мы ориентировались на результаты пигментной лимфографии. При визуальном прокрашивании лимфатических узлов группы № 1, № 2 выполнялась лимфодиссекция в области ворот селезенки, при отсутствии окрашивания осуществлялась принципиальная спленэктомия.

Референтной методикой подтверждения отсутствия или наличия метастатического поражения лимфатических узлов являлось морфологическое исследование операционного материала, проведенного по стандартной методике. Заключение по результатам пигментной лимфографии сравнивались с данными гистологического анализа.

Полученные результаты подвергались статистическому анализу при помощи программы STATISTICA 7.0. Достоверность отличий изучаемых данных проверяли с помощью непараметрических критериев U-критерия Манна – Уитни, W-критерия Уилкоксона, точного теста Фишера.

Результаты и обсуждение

В 37 (54,4 %) случаях хирургические вмешательства носили комбинированный характер, в большинстве случаев радикальная операция на желудке сочеталась со спленэктомией. При этом в I группе спленэктомия выполнена 27 (73,0 %) больным, во II группе – 10 (32,3 %) пациентам.

После морфологического анализа операционного материала установлено, что в среднем за одну операцию удалялось $22,3 \pm 3,7$ регионарных лимфатических узлов (РЛУ). Оценка закономерности поражения метастазами регионарных лимфатических узлов при проксимальном раке желудка проведена на основании морфологического изучения 530 лимфатических узлов, которые были распределены по 16 группам, в соответствии с Японской классификацией лимфогенного распространения рака желудка [5, 6].

При анализе полученного материала установлено, что наиболее часто были поражены регионарные лимфоузлы, относящиеся к 1–4-й группам. При местной распространенности ПРЖ, соответствующей T₄, значительно чаще наблюда-



Рис. 1. Непрямая пероральная пигментная лимфография, окрашенные лимфатические узлы

ется метастазирование в 1–4, 7, 10 и 13-ю группы регионарных лимфоузлов по сравнению с опухолями, стратифицированными как T₃. Учитывая теорию об этапности метастазирования по группам РЛУ, был проведен анализ сопряженности этапов поражения в зависимости от группы лимфоузлов. В итоге были определены зоны лимфоколлекторов с высокой вероятностью (ДИ – 95 %) синхронного метастатического поражения различных групп перигастральных лимфоузлов, выявлено, что в 100 % случаев одновременно поражаются 1 и 2-я группы; 10 и 11-я группы; 13, 14 и 16-я группы РЛУ.

При оценке диагностической эффективности методики пероральной пигментной лимфографии установлено, что при ее применении точность диагностики метастатического поражения РЛУ составила 93,4 (91,3–95,6) %, чувствительность – 99,0 (98,1–99,9) %, специфичность – 89,8 (87,2–92,4) %, прогностическая ценность положительного результата – 86,2 (83,3–89,1) %, прогностическая ценность отрицательного результата – 99,3 (98,6–100) %, т.е. в 99 % случаев перигастральные лимфоузлы, прокрашившиеся по данной методике, не поражены метастазами (табл. 2).

Эффективность методики пигментной лимфографии была сопоставлена с разработанной в НИИ онкологии Томского НИМЦ методикой радионуклидной детекции «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ) у больных раком желудка [10], которая заключается в паратуморальном введении лимфотропного РФП, меченного ^{99m}Tc, по периметру опухоли в четырех точках непосредственно во время операции (до выполнения лимфодиссекции) с последующим поиском СЛУ с помощью цифрового гамма-зонда. Чувствительность, специфичность и точность составили 93, 100 и 96 % соответственно. Недостатком этого метода является необходимость применения РФП, что ограничивает возможность применения данной методики в широкой практике.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа данных пероральной пигментной лимфографии и морфологического исследования операционного материала

Группа РЛУ	Количество исследованных ЛУ	ИП	ИО	ЛП	ЛО
№ 1	25	12	10	3	0
№ 2	25	12	10	3	0
№ 3	41	19	21	0	1
№ 4	41	19	21	0	1
№ 5	41	18	23	0	0
№ 6	41	18	23	0	0
№ 7	35	11	23	1	0
№ 8	40	16	23	1	0
№ 9	39	15	23	1	0
№ 10	29	12	14	3	0
№ 11	31	12	16	3	0
№ 12	30	9	17	4	0
№ 13	30	9	17	4	0
№ 14	28	8	16	4	0
№ 15	27	9	16	2	0
№ 16	27	7	16	4	0
Всего	530	206	289	33	2

Примечание: ИП – истинно положительный результат (лимфоузел не покрашен, гистологически – метастаз опухоли), ИО – истинно отрицательный результат (лимфоузел покрашен, гистологически – метастаза опухоли нет), ЛП – ложноположительный результат (лимфоузел не покрашен, гистологически – метастаза нет), ЛО – ложноотрицательный результат (лимфоузел покрашен, гистологически – метастаз опухоли).

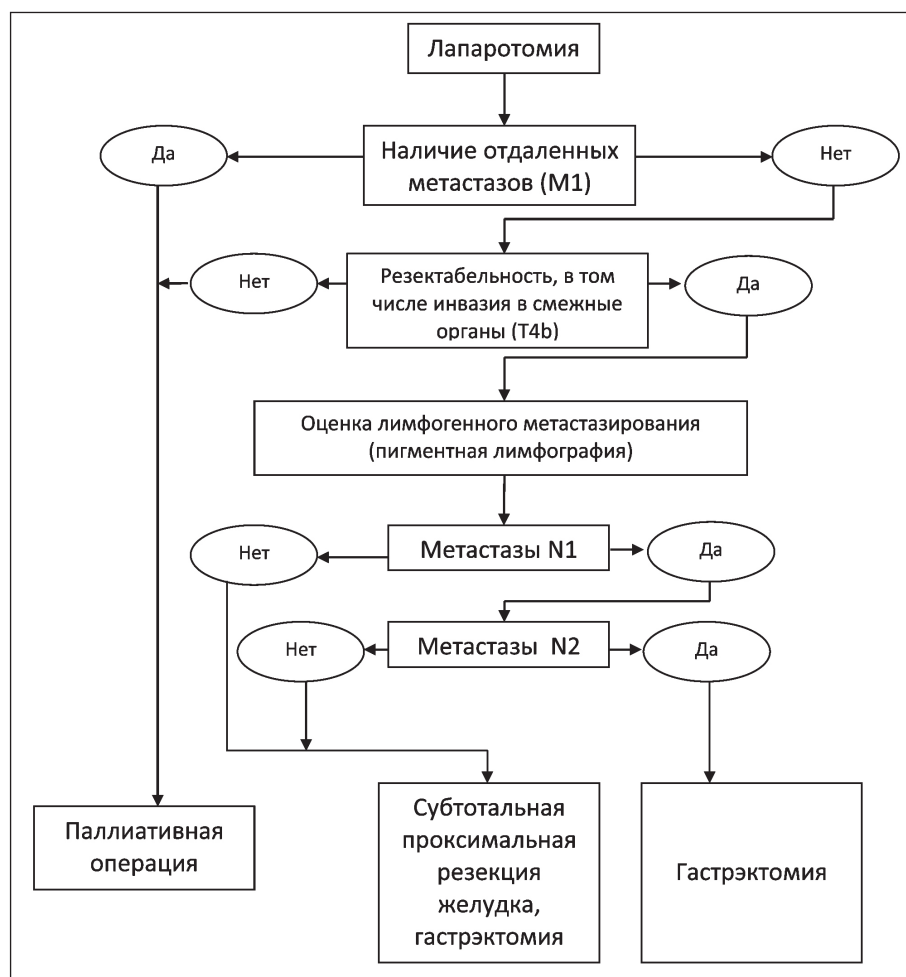


Рис. 2. Алгоритм выбора объема операции при проксимальном местнораспространенном раке желудка

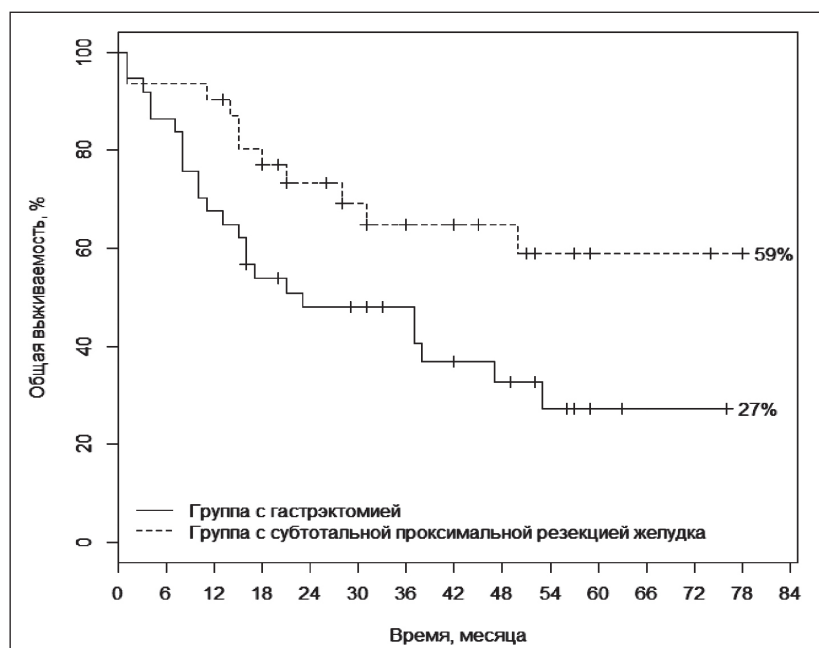


Рис. 3. Показатели общей кумулятивной выживаемости в сравниваемых группах

Анализ результатов интраоперационной пероральной лимфографии, с определением закономерностей лимфогенного метастазирования позволил разработать следующий алгоритм выбора объема радикального вмешательства по поводу ПРЖ (рис. 2). На первом этапе интраоперационной ревизии определяется ситуация с отдаленными метастазами в брюшной полости, при их наличии, что является относительным противопоказанием для выполнения хирургического вмешательства у больных ПРЖ [14], принимается решение о целесообразности выполнения паллиативной операции. Затем оценивается резектабельность опухоли – возможное распространение на пищевод, диафрагму, поджелудочную железу является показанием для выполнения комбинированной (мультивисцеральной) резекции в пределах здоровых органов. На третьем этапе интраоперационной диагностики производится оценка метастатического поражения РЛУ с помощью пероральной пигментной лимфографии, во время которой при визуальном осмотре определяется наличие или отсутствие окрашивания лимфатических узлов I уровня метастазирования (группы № 1, 2, 3, 4sa, 4sb, 10) и 2 уровня (№ 4d, 7, 8a, 9, 11p). Прокрашивание лимфатических узлов I уровня метастазирования с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии их метастатического поражения. Мы считаем, что для этой категории больных оптимальным объемом операции является гастрэктомия или проксимальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией D2. Отсутствие окрашивания РЛУ I группы с высокой степенью вероятности связано с их метастатическим поражением, поэтому необходимо оценить

следующий этап метастазирования. Окрашивание лимфоузлов II группы практически исключает наличие метастазов в лимфоколлекторах III порядка, что позволяет выполнить субтотальную проксимальную резекцию желудка с лимфодиссекцией D2, без иссечения лимфоузлов групп № 5 и № 6, которые относятся к III уровню метастатического поражения РЛУ. Отсутствие окрашивания лимфоузлов II уровня свидетельствует об их метастатическом поражении, адекватный объем лимфодиссекции возможен только при выполнении гастрэктомии (рис. 2).

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных проксимальным раком желудка, проведенного в соответствии с предложенным алгоритмом, подтверждает его эффективность. Так, показатели общей выживаемости в I группе, у больных, перенесших субтотальную проксимальную резекцию желудка, значительно выше, чем во II группе, у пациентов после гастрэктомии ($p=0,021$). Общая выживаемость составила $66,4 \pm 13,2\%$ и $48,7 \pm 16,8\%$, медиана выживаемости – 12 мес и 15 мес соответственно (рис. 3).

Заключение

Оценка регионарного лимфогенного метастазирования рака проксимального отдела желудка с помощью пероральной пигментной лимфографии является малозатратной и эффективной методикой. Выполнение субтотальной проксимальной резекции желудка у пациентов с местнораспространенным ПРЖ в соответствии с разработанным алгоритмом улучшает отдаленные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Августининович А.В., Тузиков С.А., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н., Фролова И.Г. Результаты комбинированных операций при местно-распространенном раке желудка. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013; 3: 12–15.
2. Писарева Л.Ф., Одицова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты. Сибирский онкологический журнал. 2013; 3: 40–43.
3. Carr J.S., Zafar S.F., Saba N., Khuri F.R., El-Rayes B.F. Risk factors for rising incidence of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. J Gastrointest Cancer. 2013; 44 (2): 143–51. doi: 10.1007/s12029-013-9480-z.
4. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Рак проксимального отдела желудка: современная классификация, тактика хирургического лечения, факторы прогноза. Русский медицинский журнал. 2008; 16 (13): 914–920.
5. Стилиди И.С., Неред С.Н. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местнораспространенного рака желудка. Практическая онкология. 2009; 10 (1): 20–27.
6. Тер-Ованесов М.Д., Фатыев О.Э., Габоян А.С., Левицкий А.В., Леснидзе Э.Э., Баксиян Г.А., Валкин Д.Л. Современное состояние проблемы комбинированного лечения местнораспространенного рака желудка. Достижения и неудачи: основные тенденции клинической онкологии. Вопросы онкологии. 2015; 61 (3): 329–338.
7. Pedrazzani C., de Manzoni G., Marrelli D., Giacomuzzi S., Corso G., Miniccozi A.M., Rampone B., Roviello F. Lymph node involvement in advanced gastroesophageal junction adenocarcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007; 134 (2): 378–85.
8. Волков М.Ю., Августининович А.В., Пак А.В., Афанасьев С.Г. Анализ результатов хирургического лечения больных кардиоэзофагеальным раком. Сибирский онкологический журнал. 2010; Прил. 1. С. 29.
9. Лойт А.А., Гуляев А.В., Михайлов Г.А. Рак желудка. Лимфогенное метастазирование. М., 2006. 56 с.
10. Афанасьев С.Г., Августининович А.В., Чернов В.И., Синишкин И.Г. Возможности определения сторожевых лимфатических узлов у больных раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2009; 4: 27–31.
11. Grotenhuis B.A., Wijnhoven B.P., Poley J.W., Hermans J.J., Biermann K., Spaander M.C., Bruno M.J., Tilanus H.W., van Lanschot J.J. Preoperative assessment of tumor location and station-specific lymph node status in patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. World J Surg. 2013; 37 (1): 147–55. doi: 10.1007/s00268-012-1804-9.
12. Can M.F., Yagci G., Cetiner S. Sentinel lymph node biopsy for gastric cancer: Where do we stand? World J Gastrointest Surg. 2011; 3 (9): 131–37. doi:10.4240/wjgs.v3.i9.131.
13. Стрижаков Г.Н., Ильичева Е.А., Чикотеев С.П. Закономерности лимфогенного метастазирования при дистальном местнораспространенном раке желудка. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2002; 2: 96–99.
14. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции?). Практическая онкология. 2014; 15 (2): 93–100.

Поступила 11.01.17

Принята в печать 16.03.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Максимов Максим Олегович, доцент кафедры хирургии с курсом урологии, онкологии, травматологии и ортопедии Хакасского государственного университета; заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер (г. Абакан, Россия). E-mail: maksimov.mo@mail.ru. Author ID: 606630.

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торако-абдоминальным отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск). E-mail: tuzikovsa@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5662-6431.

Стрижаков Геннадий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии с курсом урологии, онкологии, травматологии и ортопедии Хакасского государственного университета; заведующий хирургическим торако-абдоминальным отделением, Республиканский клинический онкологический диспансер (г. Абакан, Россия). E-mail: tao_onco@mail.ru. Author ID: 606631.

Родионов Евгений Олегович, аспирант торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: scorpion1612@list.ru. SPIN-код: 7650-2129.

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: miller_sv@sibmail.com. SPIN-код: 6510-9849.

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

THE CHOICE OF SURGICAL TACTICS BASED ON THE RESULTS OF PIGMENTED LIMPHOGRAPHY FOR PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED PROXIMAL GASTRIC CANCER

M.O. Maksimov^{1,3}, S.A. Tuzikov^{2,4}, G.N. Strizhakov¹, E.O. Rodionov², S.V. Miller²

N.F. Katanov Khakass State University, Abakan, Russia¹

90, Lenina Street, 655000–Abakan, Russia. E-mail: maksimov.mo@mail.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny str., 634009–Tomsk, Russia. E-mail: scorpion1612@list.ru²

Republican Clinical Oncological Dispensary, Abakan, Russia³

173, Tsukanovoy Street, 655009–Abakan, Russia³

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia⁴

2, Moskovsky tract, 634050–Tomsk, Russia⁴

Abstract

Introduction. The lack of low-cost and available methods for the diagnosis of lymph node metastasis from gastric cancer and the standards of surgery for proximal gastric cancer is a hot topic for research. **The aim of research** is to study the effectiveness of the method of pigment lymphography and to develop criteria for determining the extent of surgery in the treatment of locally advanced proximal gastric cancer. **Material and methods.** The study included 68 patients with locally advanced proximal gastric cancer. All patients were divided into 2 groups according to the extent of surgery: proximal subtotal gastric resection and gastrectomy. For intraoperative detection of lymph node metastases, the method of peroral pigmented lymphography was used. **Results.** The sensitivity, specificity and accuracy of pigment lymphography in detecting lymph node metastases were 99.0 %, 89.8 % and 93.4 %, respectively. The developed algorithm for the choice of the extent of surgery for proximal gastric cancer demonstrated advantage of proximal subtotal resection over gastrectomy in terms of overall survival (66.4 ± 13.2 % versus 48.7 ± 16.9 %, $p=0.021$). **Conclusion.** Peroral pigmented lymphography was shown to be an effective method in detecting lymph node metastases from gastric cancer. Proximal subtotal gastrectomy in patients with locally advanced gastric cancer improved long-term treatment outcomes.

Key words: proximal gastric cancer, surgical treatment, detection of lymph node metastases, peroral pigmented lymphography.

REFERENCES

1. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savel'ev I.N., Frolova I.G. Results of combined operations for locally advanced gastric cancer. *Oncology. P.A. Gercen's Journal*. 2013; 2: 12–15. [in Russian]
2. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M. Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; 6: 40–43. [in Russian]
3. Carr J.S., Zafar S.F., Saba N., Khuri F.R., El-Rayes B.F. Risk factors for rising incidence of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2013; 44 (2): 143–51. doi: 10.1007/s12029-013-9480-z.
4. Davydov I.I., Ter-Ovanesov M.D. Cancer of the proximal stomach: modern classification, tactics of surgical treatment, factors of prognosis. *Russian Medical Journal*. 2008; 16 (13): 914–920. [in Russian]
5. Stilidi I.S., Nered S.N. Modern concepts of the basic principles of surgical treatment of locally-advanced gastric cancer. *Practical Oncology*. 2009; 10 (1): 20–27. [in Russian]
6. Ter-Ovanesov M.D., Fatuev O.E., Gaboyan A.S., Levitsky A.V., Lesnidze E.E., Baksiyan G.A., Valkin D.L. The current status of problem of combined treatment for locally advanced gastric cancer. Achievements and failures: the main trends of clinical oncology. *Problems in Oncology*. 2015; 61 (3): 329–338. [in Russian]
7. Pedrazzani C., de Manzoni G., Marrelli D., Giacopuzzi S., Corso G., Minicozzi A.M., Rampone B., Roviello F. Lymph node involvement in advanced gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134 (2): 378–85.
8. Volkov M.Yu., Avgustinovich A.V., Afanasyev S.G., Pak A.V. Analysis of the results of surgical treatment of patients with cardioesophageal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2010; Suppl. 1: 29. [in Russian]
9. Loyt A.A., Gulyaev A.V., Mikhaylov G.A. Gastric cancer. Lymphogenous metastasis. Moscow, 2006. 56 p. [in Russian]
10. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Chernov V.I., Sinilkin I.G. Radio-guided sentinel lymph node detection in gastric cancer patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2009; 4: 27–31. [in Russian]
11. Grotenhuis B.A., Wijnhoven B.P., Poley J.W., Hermans J.J., Biermann K., Spaander M.C., Bruno M.J., Tilanus H.W., van Lanschot J.J. Preoperative assessment of tumor location and station-specific lymph node status in patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *World J Surg*. 2013; 37 (1): 147–55. doi: 10.1007/s00268-012-1804-9.
12. Can M.F., Yagci G., Cetiner S. Sentinel lymph node biopsy for gastric cancer: Where do we stand? *World J Gastrointest Surg*. 2011; 3 (9): 131–37. doi:10.4240/wjgs.v3.i9.131.
13. Strizhakov G.N., Il'icheva E.A., Chikoteev S.P. Patterns of lymphogenous metastasis in distal locally advanced gastric cancer. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2002; 2: 96–99. [in Russian]
14. Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Ju. Cytoreductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytoreduction?). *Practical oncology*. 2014; 15 (2): 93–100. [in Russian]

Received 11.01.17

Accepted 16.03.17

ABOUT THE AUTHORS

Maksimov Maxim O., MD, Associate Professor of the Department of Surgery with course Urology, Oncology, Traumatology and Orthopedic of N.F. Katanov Khakass State University; Deputy Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary (Abakan, Russia). E-mail: maksimov.mo@mail.ru. Author ID: 606630.

Tuzikov Sergey A., MD, DSc., Professor, Head of The Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: tuzikovsa@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5662-6431.

Strizhakov Gennadiy N., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Surgery with course Urology, Oncology, Traumatology and Orthopedic of N.F. Katanov Khakass State University; Head of Surgical Thoracic and Abdominal department, Republican Clinical Oncology Dispensary (Abakan, Russia). E-mail: tao_onco@mail.ru. Author ID: 606631.

Rodionov Evgeny O., postgraduate of Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: scorpion1612@list.ru. SPIN-code: 7650-2129.

Miller Sergey V., MD, DSc, Leading researcher, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: miller_sv@sibmail.com. SPIN-code: 6510-9849.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Бычков В.А., Бондарь Л.Н., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Характер течения плоскоклеточных карцином головы и шеи в зависимости от морфологических особенностей исходной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 20–26. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-20-26
For citation: Bychkov V.A., Bondar L.N., Choyznzonov E.L., Perelmutter V.M. Head and neck squamous cell carcinoma depending on the morphological characteristics of the primary tumor. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 20–26. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-20-26

ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ИСХОДНОЙ ОПУХОЛИ

В.А. Бычков¹, Л.Н. Бондарь¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, В.М. Перельмутер¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: va.bych@gmail.com¹

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия²
634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Цель исследования – анализ ассоциации 5 типов клеточных структур плоскоклеточных карцином головы и шеи с основными клинико-морфологическими характеристиками злокачественного новообразования. **Материал и методы.** У 74 пациентов проводилась оценка основных клинических характеристик опухолевого заболевания и морфологических особенностей строения исходной опухоли. **Результаты.** У пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов шеи в первичной опухоли чаще встречались одиночно расположенные опухолевые клетки и структуры, образованные полиморфными клетками, в сравнении с пациентами с интактными лимфоузлами. Кроме того, выраженность воспалительной реакции в первой группе была значимо ниже. **Заключение.** Учет морфологической гетерогенности опухоли позволяет делать предположение о характере течения плоскоклеточных карцином головы и шеи.

Ключевые слова: внутриопухолевая гетерогенность, морфология, лимфогенное метастазирование, опухоли головы и шеи, воспаление.

Плоскоклеточная карцинома – одна из наиболее часто встречающихся опухолей слизистой оболочки органов головы и шеи, находящаяся на 6-м месте в общемировой структуре онкологической патологии, в год регистрируется около 500 000 новых случаев [1–4]. У 40–60 % пациентов в первые два года после оперативного вмешательства возникают рецидивы, у 20 % – метастазы в регионарные лимфоузлы и гематогенные метастазы в легкие, кости и печень [5–7]. В последнее время наблюдаются определенные успехи в лечении больных со злокачественными опухолями головы и шеи, однако уровень общей 5-летней выживаемости не превышает 50 % [8].

Основными факторами злокачественности являются два взаимосвязанных процесса: инвазия опухоли в окружающие ткани и его метастатический потенциал. В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2005) плоскоклеточный рак головы и шеи делят на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные опухоли. Показано, что низкодифференцированный рак метастази-

рует чаще и является неблагоприятным прогностическим фактором [9, 10]. Зачастую оценка степени дифференцировки вызывает затруднения, поскольку в части случаев наблюдается сочетание клеточных структур высокой и низкой дифференцировки. Для решения проблемы морфологической гетерогенности было предложено каждую опухоль оценивать по наличию устойчивых клеточных образований: структуры с ороговением (I тип), с клетками базалоидного и шиповатого типов без ороговения (II тип), с клетками базалоидного типа (III тип), структуры с выраженным клеточным полиморфизмом (IV тип) и одиночные опухолевые клетки (V тип) [11]. Структуры I и II типа являлись высокодифференцированными, в то время как структуры III, IV и V типов рассматривались как низкодифференцированные, причем отмечается уменьшение степени дифференцировки от структуры III типа к структуре V типа. Каждая опухоль характеризовалась собственным набором структур разной степени дифференцировки.

Целью исследования явилась оценка ассоциации 5 типов структур с основными клинко-морфологическими характеристиками плоскоклеточных карцином головы и шеи.

Материал и методы

Материалом исследования служили срезы опухоли от 74 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи $T_{1-4}N_{0-3}M_0$ стадии различных локализаций (табл. 1), получавших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2007–16 гг. Поражение гортани диагностировано у 19 (25,7 %) пациентов, языка – у 18 (24,3 %), нижней губы – у 13 (17,6 %), дна полости рта – у 7 (9,5 %), ротоглотки – у 6 (8,1 %), гортаноглотки – у 5 (6,8 %), по 2 (2,7 %) больных было с опухолями щеки и альвеолярного отростка верхней и нижней челюсти. Во всех случаях диагноз верифицирован морфологически. Никто из пациентов специфического лечения до взятия образцов опухоли не получал. Исследование проходило в соответствии с Хельсинкской Декларацией 1964 г. (исправленной в 1975 и 1983 гг.) и с разрешения локального этического комитета института, все пациенты подписали информированное согласие на исследование.

Сбор и анализ клинко-морфологических данных были осуществлены по данным канцер-регистра, базы данных отделения патанатомии и цитологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, а также по данным амбулаторных карт. Были изучены следующие параметры: пол, распространенность опухоли (критерий Т по классификации TNM), наличие и количество метастатически пораженных региональных лимфоузлов (критерий N по классификации TNM), ороговение опухоли, наличие инвазии в подлежащие структуры.

Выраженность воспалительного инфильтрата оценивалась в процентах от площади стромы, инфильтрированной лимфоцитами, согласно рекомендациям Международной рабочей группы [12]. Анализ морфологической гетерогенности плоскоклеточных карцином проводился методом световой микроскопии на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Таблица 1

Характеристика клинического материала

Параметр	Число больных (n=74)
Пол	
Мужчины	48 (64,8 %)
Женщины	26 (35,2 %)
Критерий Т	
T_1	4 (5,4 %)
T_2	11 (14,9 %)
T_3	38 (51,4 %)
T_4	21 (28,4 %)
Критерий N	
N_0	43 (58,1 %)
N_+	31 (41,9 %)
Количество пораженных лимфоузлов	
0	43 (58,1 %)
1	9 (12,2 %)
2	12 (16,2 %)
3	6 (8,1 %)
4 и >	4 (5,4 %)
Степень дифференцировки опухоли	
Высокая	15 (20,9 %)
Умеренная	47 (63,5 %)
Низкая	12 (16,2 %)
Ороговение	
Нет	17 (22,9 %)
Есть	57 (77,1 %)
Инвазия окружающих структур	
Нет	55 (74,3 %)
Есть	19 (25,7 %)

Для проверки статистически значимой разницы результатов в исследуемых группах использовались корреляционный анализ Спирмена и непараметрические критерии Фишера, Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса при помощи программы Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлена частота встречаемости различных типов структур у больных, включенных в исследование. Практически в каждой опу-

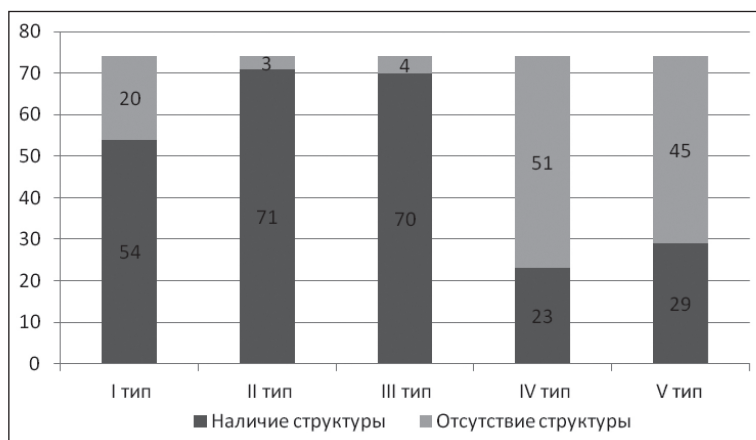


Рис. 1. Количество случаев с наличием различных типов структур в плоскоклеточных карциномах

Таблица 2

Ассоциация 5 типов клеточных структур с клинко-морфологическими характеристиками опухоли

Параметр		I–	I+	II–	II+	III–	III+	IV–	IV+	V–	V+
T	T ₁₋₂	3 (15,8 %)	11 (21,2 %)	0 (0 %)	14 (20,6 %)	0 (0 %)	14 (20,8 %)	13 (27,1 %)	1 (4,3 %)	9 (21,4 %)	5 (17,2 %)
	T ₃₋₄	16 (84,2 %)	41 (79,8 %)	3 (100 %)	54 (79,4 %)	4 (100 %)	53 (79,2 %)	35 (72,9 %)	22 (95,7 %)	33 (78,6 %)	24 (82,8 %)
	p	0,7453		1,0		0,5784		0,0273		0,7671	
N	N ₀	10 (52,6 %)	31 (59,6 %)	0 (0 %)	41 (60,3 %)	2 (50 %)	39 (58,2 %)	32 (69,6 %)	9 (36,0 %)	32 (76,2 %)	9 (31,1 %)
	N ₊	9 (47,4 %)	21 (40,4 %)	3 (100 %)	27 (39,7 %)	2 (50 %)	28 (41,8 %)	14 (30,4 %)	16 (64,0 %)	10 (23,8 %)	20 (68,9 %)
	p	0,7866		0,071		1,0		0,0112		0,0002	
Степень дифференцировки	Высокая	1 (5,0 %)	14 (26,9 %)	0 (0 %)	15 (21,7 %)	2 (50 %)	13 (19,1 %)	12 (24,5 %)	3 (13,0 %)	11 (25,6 %)	4 (13,8 %)
	Умеренная	13 (65,0 %)	32 (61,5 %)	1 (33,3 %)	44 (63,8 %)	0 (0 %)	45 (66,2 %)	30 (61,2 %)	15 (65,2 %)	29 (67,4 %)	16 (55,2 %)
	Низкая	6 (30,0 %)	6 (11,6 %)	2 (66,7 %)	10 (14,5 %)	2 (50 %)	10 (14,7 %)	7 (14,3 %)	5 (21,8 %)	3 (7,0 %)	9 (31,0 %)
	p	0,0445		0,058		0,0287		0,4666		0,0237	
Ороговение	Нет	7 (58,3 %)	5 (11,9 %)	0 (0 %)	12 (22,6 %)	0 (0 %)	12 (23,1 %)	12 (31,6 %)	0 (0 %)	10 (27,0 %)	2 (11,8 %)
	Есть	5 (41,7 %)	37 (88,1 %)	1 (100 %)	41 (77,4 %)	2 (100 %)	40 (76,9 %)	26 (68,4 %)	16 (100 %)	27 (73,0 %)	15 (88,2 %)
	p	0,0021		1,0		1,0		0,011		0,2998	
Инвазия в подлежащие ткани	Нет	16 (80,0 %)	37 (72,5 %)	3 (100 %)	50 (73,5 %)	4 (100 %)	49 (73,1 %)	36 (75,0 %)	17 (73,9 %)	32 (76,2 %)	21 (72,4 %)
	Есть	4 (20,0 %)	14 (27,5 %)	0 (0 %)	18 (26,5 %)	0 (0 %)	18 (26,9 %)	12 (25,0 %)	6 (26,1 %)	10 (23,8 %)	8 (27,6 %)
	p	0,7624		0,566		0,566		1,0		0,785	
Тип воспалительного инфильтрата	Лимфоидный	17 (85,0 %)	34 (68,0 %)	3 (100 %)	48 (71,6 %)	2 (66,7 %)	49 (72,1 %)	35 (72,9 %)	16 (72,8 %)	31 (73,8 %)	20 (71,4 %)
	Смешанный	3 (15,0 %)	16 (32,0 %)	0 (0 %)	19 (28,4 %)	1 (33,3 %)	18 (27,9 %)	13 (27,1 %)	6 (27,2 %)	11 (26,2 %)	8 (28,6 %)
	p	0,2343		0,5575		1,0		1,0		1,0	

холи обнаруживались структуры II и III типов. Приблизительно в 2/3 опухолей присутствовали высокодифференцированные структуры I типа с ороговением в центре, формирующие «жемчужину», и в 1/3 опухолей были обнаружены низкодифференцированные полиморфные (IV тип) и/или одиночно расположенные (V тип) опухолевые клетки.

При этом наблюдается корреляция наличия в конкретной опухоли высокодифференцированных структур I и II типов ($R=0,34$; $p=0,0032$), а также низкодифференцированных структур IV и V типов ($R=0,36$; $p=0,0018$). Корреляция между наличием структур I и II типов, с одной стороны, и IV и V типов – с другой отсутствовала. Эти данные свидетельствуют о том, что часть структур I типа неизбежно становятся структурами II типа, а структуры IV типа – структурами V типа. В то же время дедифференцировка клеточных элементов не является линейной и обязательной. Видимо, поэтому отсутствует корреляция между наличием высоко- и низкодифференцированных структур. В то же время структуры IV типа обнаруживались чаще в ороговевающих опухолях, чем в неороговевающих. Не исключено, что в структурах I типа скорее происходят изменения, обуславливающие клеточный полиморфизм. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В табл. 2 приведены частоты встречаемости изучаемых структур в зависимости от основных клинко-морфологических характеристик опухоли. У пациентов с более распространенным

процессом (T₃₋₄) структуры IV типа наблюдаются значительно чаще. Кроме того, обращает на себя внимание выраженная ассоциация наличия в опухоли структур IV и V типов с поражением лимфоузлов метастазами: такие опухоли метастазируют в среднем в 2 раза чаще. Следует отметить, что наличие в опухолях структур III типа, которые рассматриваются как признак низкой дифференцировки, не связано ни со значениями T, ни с лимфогенным метастазированием.

По данным литературы, на поздних этапах развития опухоли в результате отбора образуются все более агрессивные клоны клеток. Очень часто процесс образования новых клонов сопровождается снижением их дифференцировки (анаплазией) и повышением пролиферативной активности [13]. Структуры IV типа как раз и представлены низкодифференцированными высокополиморфными опухолевыми клетками.

При выраженной анаплазии могут утрачиваться черты эпителиальных клеток, и опухолевая клетка приобретает вид мезенхимальной. Такой процесс был назван эпителиально-мезенхимальным переходом, при этом происходит потеря контактов с соседними клетками, трансформированная опухолевая клетка обособливается и приобретает способность к локомоции и диссеминации по организму [14–16].

Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) в кровеносных и лимфатических сосудах могут быть представлены либо одиночными клетками, либо в виде кластеров, причем последним приписывают

Таблица 3

Уровень воспалительной инфильтрации в опухоли в зависимости от клинко-морфологических характеристик и наличия определенных типов структур

Критерий		Выраженность воспалительного инфильтрата (M ± SE), n=74	p
T	T ₁₋₂	27,1 ± 4,9 %	0,1495
	T ₃₋₄	20,3 ± 2,0 %	
N	N ₀	24,9 ± 2,5 %	0,0221
	N ₊	16,3 ± 2,4 %	
Орогование	нет	20,6 ± 4,1 %	0,9939
	есть	20,6 ± 2,4 %	
Инвазия	нет	22,4 ± 2,4 %	0,2856
	есть	17,9 ± 2,2 %	
Тип воспалительного инфильтрата	лимфоидный	21,0 ± 2,1 %	0,6362
	смешанный	23,0 ± 4,0 %	
I тип структур	нет	19,6 ± 3,4 %	0,4678
	есть	22,5 ± 2,1 %	
II тип структур	нет	18,7 ± 8,8 %	0,7301
	есть	21,8 ± 1,9 %	
III тип структур	нет	11,3 ± 6,3 %	0,3275
	есть	21,9 ± 1,8 %	
IV тип структур	нет	21,6 ± 2,1 %	0,9388
	есть	21,9 ± 3,7 %	
V тип структур	нет	25,9 ± 2,6 %	0,0021
	есть	14,8 ± 1,5 %	

значительно больший метастатический потенциал [17]. Поскольку нет данных о происхождении ЦОК и обнаружена сильная связь структур IV и V типов с метастазированием, представляется интересным в дальнейшем оценить, как соотносятся выделенные нами структуры с типами ЦОК. Клетки IV типа структур сохранили межклеточные контакты, возможно, они являются источником кластерных ЦОК, тогда как клетки V типа структур представлены единичными клетками и являются источником отдельных ЦОК, обладающих свойствами «семян» согласно теории Педжета [18].

Еще одним важным аспектом работы было определение особенностей ответной реакции иммунной системы у пациентов в зависимости от морфологической гетерогенности опухоли и других характеристик, которая оценивалась по выраженности и типу клеток воспалительного инфильтрата (табл. 2, 3). Примечательно, что уровень воспалительной реакции был сниженным в карциномах с наличием одиночных опухолевых клеток (V тип структур) и у пациентов с поражением регионарных лимфоузлов метастазами. При этом приблизительно в 3/4 случаев инфильтрат был лимфоидным. По данным литературы, основными клетками воспалительного инфильтрата являются лимфоциты (TILs – tumor infiltrating lymphocytes). Снижение уровня TILs в строме карциномы свидетельствует о подавлении местного и системного иммунного ответа, что является неблагоприятным

фактором [19, 20]. Большое значение с точки зрения прогрессии опухоли имеет поляризация иммунного ответа либо в сторону Th1-, либо в сторону Th2-пути, что определяется набором цитокинов, синтезируемых макрофагами, дендритными клетками и непосредственно лимфоцитами [21, 22]. Th1 тип иммунного ответа ассоциирован с противоопухолевыми эффектами, Th2 тип – с опухолевой прогрессией [23, 24].

Обнаруженная в результате исследования связь между наличием дискретных клеток опухоли и меньшей лимфоидной инфильтрацией стромы, с одной стороны, и поражением лимфатических узлов – с другой свидетельствует о значимой роли иммунно-воспалительных реакций в возникновении лимфогенного метастазирования плоскоклеточных карцином. Случаи с наличием дискретных опухолевых клеток и незначительной лимфоидной инфильтрацией стромы можно рассматривать как оптимальные объекты для изучения подробной клеточной и цитокиновой характеристики иммунно-воспалительных реакций, способствующих появлению дискретных опухолевых клеток и их характеристики как эффективных «семян» и других ключевых событий лимфогенного метастазирования.

Заключение

Метастазирование наряду с инвазией в подлежащие ткани является основным фактором

злокачественности опухолей, поэтому определение простых признаков неблагоприятного течения онкологического заболевания является чрезвычайно актуальной задачей. Учет морфологической гетерогенности опухолей путем оценки наличия 5 типов морфологических структур дает дополнительную информацию в сравнении с традиционной оценкой степени дифференцировки опухоли. В нашей работе обнаружена выраженная связь наличия одиночно расположенных опухолевых клеток и структур, образованных полиморфными клетками, а также слабо выраженной лимфоидной инфильтрацией стромы, с лимфогенным метастазированием. Эти

морфологические признаки, на наш взгляд, дают важную дополнительную информацию для прогноза лимфогенного метастазирования при плоскоклеточных карциномах головы и шеи, в сравнении с определением степени дифференцировки опухоли. Кроме этого, результаты позволяют уточнить значимость иммунно-воспалительных реакций в стро-ме опухоли для появления дискретных опухолевых клеток и лимфогенного метастазирования.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ, грант № 16-34-00903 «Исследование влияния внутриопухолевой морфологической гетерогенности на метастазирование плоскоклеточных карцином головы и шеи».

ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart B.W., Wild C.P. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer. 2014; 953.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2015. CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb; 65 (1): 5–29. doi: 10.3322/caac.21254.
3. Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Турина И.Н., 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.
4. 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.
5. Grandis J.R., Pietenpol J.A., Greenberger J.S., Pelroy R.A., Mohla S. Head and neck cancer: meeting summary and research opportunities. Cancer Res. 2004 Nov 1; 64 (21): 8126–9.
6. Sjögren E.V., Wiggenraad R.G., Le Cessie S., Snijder S., Pomp J., Baatenburg de Jong R.J. Outcome of radiotherapy in T1 glottic carcinoma: a population-based study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009 May; 266 (5): 735–44. doi: 10.1007/s00405-008-0803-9.
7. Takes R.P., Rinaldo A., Silver C.E., Haigentz M.Jr., Woolgar J.A., Triantafyllou A., Mondin V., Paccagnella D., de Bree R., Shaha A.R., Hartl D.M., Ferlito A. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. Oral Oncol. 2012 Sep; 48 (9): 775–9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.013.
8. Prince M.E., Ailles L.E. Cancer stem cells in head and neck squamous cell cancer. Clin Oncol. 2008 Jun 10; 26 (17): 2871–5. doi: 10.1200/JCO.2007.15.1613.
9. Goldson T.M., Han Y., Knight K.B., Weiss H.L., Resto V.A. Clinicopathological predictors of lymphatic metastasis in HNSCC: implications for molecular mechanisms of metastatic disease. J Exp Ther Oncol. 2010; 8 (3): 21–21.
10. Клиши Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Черемисина О.В., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А. Прогностическая значимость определения металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Онкохирургия. 2011; 3 (1): 20–25.
11. Савенкова О.В., Завьялова М.В., Бычков В.А., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Связь экспрессии матриксных металлопротеиназ с морфологической гетерогенностью, дифференцировкой опухоли и лимфогенным метастазированием плоскоклеточной карциномы гортани. Сибирский онкологический журнал. 2015; 1: 51–58.
12. Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruneri G., Wiernert 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.
13. Szentkúti G., Dános K., Brauswetter D., Kiszner G., Krenács T., Csákó L., Répássy G., Tamás L. Correlations between prognosis and regional biomarker profiles in head and neck squamous cell carcinomas. Pathol Oncol Res. 2015 Jul; 21 (3): 643–50. doi: 10.1007/s12253-014-9869-4.
14. Satpute P.S., Hazarey V., Ahmed R., Yadav L. Cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma: a review. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14 (10): 5579–87.
15. Scanlon C.S., Van Tubergen E.A., Inglehart R.C., D'Silva N.J. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. J Dent Res. 2013 Feb; 92 (2): 114–21. doi: 10.1177/0022034512467352.
16. Smith A., Teknos T.N., Pan Q. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2013 Apr; 49 (4): 287–92. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.10.009.
17. Aceto N., Bardia A., Miyamoto D.T., Donaldson M.C., Wittner B.S., Spencer J.A., Yu M., Pely A., Engstrom A., Zhu H., Brannigan B.W., Kapur R., Stott S.L., Shioda T., Ramaswamy S., Ting D.T., Lin C.P., Toner M., Haber D.A., Maheswaran S. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. Cell. 2014 Aug 28; 158 (5): 1110–22. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.013.
18. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. Cancer Metastasis Rev. 1989 Aug; 8 (2): 98–101.
19. Duray A., Demoulin S., Hubert P., Delvenne P., Saussez S. Immune suppression in head and neck cancers: a review. Clin Dev Immunol. 2010; 701657. doi: 10.1155/2010/701657.
20. Czystowska M., Gooding W., Szczepanski M.J., Lopez-Abaitero A., Ferris R.L., Johnson J.T., Whiteside T.L. The immune signature of CD8(+) CCR7(+) T cells in the peripheral circulation associates with disease recurrence in patients with HNSCC. Clin Cancer Res. 2013 Feb 15; 19 (4): 889–99. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2191.
21. Murphy K.M., Reimer S.L. The lineage decisions of helper T cells. Nature Reviews Immunology. 2002; 2: 933–944.
22. Sparano A., Lathers D.M., Achille N., Petruzzelli G.J., Young M.R. Modulation of Th1 and Th2 cytokine profiles and their association with advanced head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Nov; 131 (5): 573–6.
23. Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 15; 12 (4): 298–306. doi: 10.1038/nrc3245.
24. Wieder T., Braumüller H., Kneilling M., Pichler B., Röcken M. T cell-mediated help against tumors. Cell Cycle. 2008 Oct; 7 (19): 2974–7.

Поступила 1.11.16
Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бычков Вячеслав Алексеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории вирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: va.bych@gmail.com. SPIN-код: 6174-4896.

Бондарь Людмила Николаевна, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-код: 2620-1353.

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Томского нацио-

нального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730.

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, Россия). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5319.

HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA DEPENDING ON THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PRIMARY TUMOR

V.A. Bychkov¹, L.N. Bondar¹, E.L. Choinzonov^{1,2}, V.M. Perelmuter¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹
634009, Tomsk, Russia, Kooperativny Street, 5. E-mail: va.bych@gmail.com¹
Siberian State Medical University²
634055, Tomsk, Russia, Moskovsky trakt, 2²

Abstract

Objective: to analyze the association of 5 types of cellular structures of squamous cell carcinoma with major clinical and morphological tumor characteristics. **Material and methods.** The main clinical and morphological characteristics of the primary tumor were assessed in 74 patients. **Results.** Single tumor cells and structures formed by polymorphic cells were observed in primary tumor more often in the patients with metastatic lymph nodes than in patients with intact lymph nodes. Furthermore, inflammatory reaction in the patients with metastatic lymph nodes was significantly lower than in the patients with intact lymph nodes. **Conclusion.** Morphological heterogeneity of the tumor allows us to suggest the clinical course of the head and neck squamous cell carcinoma.

Key words: intratumoral heterogeneity, morphology, lymph node metastasis, head and neck squamous cell carcinoma, inflammation.

REFERENCES

1. Stewart B.W., Wild C.P. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer. 2014; 953.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2015. CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb; 65 (1): 5–29. doi: 10.3322/caac.21254.
3. Pisareva L.F., Choinzonov E.L., Turina I.N., 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].
4. 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].
5. Grandis J.R., Pietenpol J.A., Greenberger J.S., Pelroy R.A., Mohla S. Head and neck cancer: meeting summary and research opportunities. Cancer Res. 2004 Nov 1; 64 (21): 8126–9.
6. Sjögren E.V., Wiggens R.G., Le Cessie S., Snijder S., Pomp J., Baatenburg de Jong R.J. Outcome of radiotherapy in T1 glottic carcinoma: a population-based study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009 May; 266 (5): 735–44. doi: 10.1007/s00405-008-0803-9.
7. Takes R.P., Rinaldo A., Silver C.E., Haigentz M.Jr., Woolgar J.A., Triantafyllou A., Mondin V., Paccagnella D., de Bree R., Shaha A.R., Hartl D.M., Ferlito A. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. Oral Oncol. 2012 Sep; 48 (9): 775–9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.013.
8. Prince M.E., Ailles L.E. Cancer stem cells in head and neck squamous cell cancer. Clin Oncol. 2008 Jun 10; 26 (17): 2871–5. doi: 10.1200/JCO.2007.15.1613.
9. Goldson T.M., Han Y., Knight K.B., Weiss H.L., Resto V.A. Clinicopathological predictors of lymphatic metastasis in HNSCC: implications for molecular mechanisms of metastatic disease. J Exp Ther Oncol. 2010; 8 (3): 211–21.
10. Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Cheremisinina O.Y., Chizhevskaya S.Yu., Shishkin D.A. Прогностическая значимость определения металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Oncosurgery. 2011; 3 (1): 20–25. [in Russian]
11. Savenkova O.V., Zav'yalova M.V., Bychkov V.A., Choinzonov E.L., Perel'muter V.M. Association of the expression of matrix metalloproteinases with the morphological heterogeneity, differentiation and lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2015; 1: 51–58 [in Russian].
12. 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.
13. Szentkúti G., Dános K., Brauswetter D., Kiszner G., Krenács T., Csáko L., Répássy G., Tamás L. Correlations between prognosis and regional biomarker profiles in head and neck squamous cell carcinomas. Pathol Oncol Res. 2015 Jul; 21 (3): 643–50. doi: 10.1007/s12253-014-9869-4.
14. Satpute P.S., Hazarey V., Ahmed R., Yadav L. Cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma: a review. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14 (10): 5579–87.
15. Scanlon C.S., Van Tubergen E.A., Inglehart R.C., D'Silva N.J. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. J Dent Res. 2013 Feb; 92 (2): 114–21. doi: 10.1177/0022034512467352.
16. Smith A., Teknos T.N., Pan Q. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2013 Apr; 49 (4): 287–92. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.10.009.
17. Aceto N., Bardia A., Miyamoto D.T., Donaldson M.C., Wittner B.S., Spencer J.A., Yu M., Pely A., Engstrom A., Zhu H., Brannigan B.W., Kapur R., Stott S.L., Shioda T., Ramaswamy S., Ting D.T., Lin C.P., Toner M., Haber D.A., Maheswaran S. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. Cell. 2014 Aug 28; 158 (5): 1110–22. doi: 10.1016/j.cell.2014.07.013.
18. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. Cancer Metastasis Rev. 1989 Aug; 8 (2): 98–101.

19. Duray A., Demoulin S., Hubert P., Delvenne P., Saussez S. Immune suppression in head and neck cancers: a review. Clin Dev Immunol. 2010; 701657. doi: 10.1155/2010/701657.

20. Czystowska M., Gooding W., Szczepanski M.J., Lopez-Abaitero A., Ferris R.L., Johnson J.T., Whiteside T.L. The immune signature of CD8(+) CCR7(+) T cells in the peripheral circulation associates with disease recurrence in patients with HNSCC. Clin Cancer Res. 2013 Feb 15; 19 (4): 889–99. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2191.

21. Murphy K.M., Reiner S.L. The lineage decisions of helper T cells. Nature Reviews Immunology. 2002; 2: 933–944.

22. Sparano A., Lathers D.M., Achille N., Petruzzelli G.J., Young M.R. Modulation of Th1 and Th2 cytokine profiles and their association with advanced head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Nov; 131 (5): 573–6.

23. Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 15; 12 (4): 298–306. doi: 10.1038/nrc3245.

24. Wieder T., Braumüller H., Kneilling M., Pichler B., Röcken M. T cell-mediated help against tumors. Cell Cycle. 2008 Oct; 7 (19): 2974–7.

Received 1.11.16

Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Bychkov Vyacheslav A., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: va.bych@gmail.com. SPIN-code: 6174-4896.

Bondar Lyudmila N., MD, physician-pathologist, Department of Pathological Anatomy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-code: 2620-1353.

Choynzonov Evgeny L., MD, Professor, Academician of RAS, Director of Tomsk National Research Medical Cancer of the Russian Academy of Sciences, Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: center@tnimc.ru, nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 2240-8730.

Perelmuter Vladimir M., MD, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Professor of Department of Pathological Anatomy of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). SPIN-code: 6252-5319.

DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-27-35
УДК: 618.19-006.6-08:577.112:577.21:577.169

Для цитирования: Бабышкина Н.Н., Вторушин С.В., Дронова Т.А., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Цыганов М.М., Паталяк С.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В. Роль рецептора трансформирующего фактора роста β I типа (TGF- β RI) в прогрессировании люминального подтипа рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 27–35. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-27-35

For citation: Babyshkina N.N., Vtorushin S.V., Dronova T.A., Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Tsyganov M.M., Patalyak S.V., Slonimskaya E.M., Cherdynitseva N.V. Role of transforming growth factor receptor β I type (TGF- β RI) in the progression of the luminal breast cancer subtype. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 27–35. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-27-35

РОЛЬ РЕЦЕПТОРА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА β I ТИПА (TGF- β RI) В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЛЮМИНАЛЬНОГО ПОДТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Н. Бабышкина^{1,2}, С.В. Вторушин^{1,3}, Т.А. Дронова², Н.В. Крахмаль^{1,3},
М.В. Завьялова^{1,2,3}, М.М. Цыганов^{1,2}, С.В. Паталяк¹, Е.М. Слонимская^{1,3},
Н.В. Чердынцева^{1,2}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: nbabyshkina@mail.ru¹

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия²
634050, г. Томск, пр. Ленина, 36²

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск, Россия³
634050, г. Томск, Московский тракт, 2³

Аннотация

Введение. Перекрестные связи между сигнальными путями эстрогеновых рецепторов и рецепторов факторов роста могут играть важную роль в возможном снижении устойчивости опухолей молочной железы к эндокринной терапии. **Целью исследования** явилось изучение взаимосвязи белковой и генной экспрессии рецептора трансформирующего фактора роста β I типа (TGF- β RI) и его полиморфных вариантов с эффективностью адъювантной терапии тамоксифеном при люминальном раке молочной железы (РМЖ). **Материал и методы.** В исследование включено 105 пациенток с люминальным подтипом РМЖ ($T_{1-3}N_{0-3}M_0$), получавших тамоксифен в адъювантном режиме в стандартной дозировке 20 мг/сут. При оценке отдаленных результатов лечения пациентки, имевшие прогрессирование заболевания на фоне приема тамоксифена, составили тамоксифен-резистентную группу (ТАМ-Р), больные без признаков прогрессирования – тамоксифен-чувствительную группу (ТАМ-Ч). Уровень экспрессии гена *TGF- β RI* и полиморфизм *TGF- β RI* (rs334354) были изучены с помощью ПЦР в режиме реального времени. Белковая экспрессия TGF- β RI в опухоли была оценена иммуногистохимическим методом. **Результаты.** Выявлен высокий уровень экспрессии мРНК *TGF- β RI* в опухоли у больных люминальным А подтипом по сравнению с люминальным В РМЖ ($p=0,050$). Показано, что носители мутантных генотипов и аллелей гена *TGF- β RI* (rs334354) чаще встречались у пациенток с люминальным А раком молочной железы ($p=0,019$ и $p=0,007$ соответственно). Уровень экспрессии белка TGF- β RI был значимо выше в тамоксифен-чувствительной группе по сравнению с тамоксифен-резистентными пациентками без учета подтипа опухоли ($p=0,043$). При разделении больных по молекулярному подтипу выявлена тенденция к взаимосвязи высокого уровня белковой экспрессии TGF- β RI с чувствительностью к терапии тамоксифеном среди больных люминальным В раком молочной железы ($p=0,090$). **Заключение.** Уровень экспрессии TGF- β RI в опухолевой ткани может рассматриваться в качестве потенциального молекулярно-генетического маркера эффективности эндокринной терапии тамоксифеном у больных люминальным раком молочной железы.

Ключевые слова: люминальный рак молочной железы, эндокринная терапия, тамоксифен, рецептор трансформирующего фактора роста β I типа (TGF- β RI), полиморфизм генов.

Люминальный рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся молекулярным подтипом, который характеризуется наличием позитивной экспрессии рецепторов к стероидным гормонам и высокими показателями чувствительности к эндокринной терапии [1, 2]. Люминальный РМЖ представляет собой гетерогенную группу опухолей: люминальный А подтип является положительным по экспрессии к эстроген/прогестерону (ERa/PR), без гиперэкспрессии рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), с низким индексом пролиферативной активности Ki67; люминальный В тип может быть представлен подтипами, положительными по экспрессии к ERa/PR, без гиперэкспрессии HER2, с высоким индексом Ki67, а также опухолями, позитивными по экспрессии рецепторов как к стероидным гормонам, так и к HER2. Несмотря на то, что эндокринотерапия является наиболее эффективным и низкотоксичным методом лечения больных люминальным РМЖ, преодоление резистентности к данной терапии остается одной из актуальных проблем.

В качестве возможных механизмов формирования резистентности к эндокринной терапии в настоящее время рассматривается двунаправленное взаимодействие между эстрогеновыми рецепторами и сигнальными путями трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), который играет важную роль в процессах клеточной пролиферации и дифференцировки большинства эпителиальных опухолей [3]. В TGF- $\beta 1$ /Smad-сигнальную трансдукцию вовлечены два типа мембранных рецепторов – TGF- β RI и TGF- β RII. Классический сигнальный каскад включает связывание TGF- $\beta 1$ с внеклеточным доменом рецептора II типа, что приводит к последующей активации рецептора I типа и фосфорилированию белков Smad2 и Smad3. Smad2/3 комплексируются с Smad4 и образуют гетеромерный комплекс Smad2/3/4, который транслируется внутрь клеточного ядра, где может связываться с активирующими белками и функционировать как транскрипционный активатор, индуцирующий экспрессию генов-мишеней, вовлеченных в регуляцию процессов клеточного цикла [4]. Клинико-экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что ядерные эстрогеновые рецепторы блокируют TGF- $\beta 1$ сигнальный путь посредством деградации его основных компонентов Smad2/3 и активации MAPK [5, 6]. В свою очередь, Smad3 и Smad4 способны выступать в роли коактиваторов и корепрессоров соответственно ERa-индуцированной экспрессии генов-мишеней, ответственных за регуляцию пролиферации [7, 8].

Среди мембранных рецепторов TGF- $\beta 1$ наиболее полно представлены результаты исследования в плане прогностической значимости лишь для TGF- β RII, однако они далеко не однозначны. Показано, что высокий уровень экспрессии TGF-

β RII ассоциирован с наличием метастазов в регионарные лимфоузлы и низкими показателями пятилетней безметастатической выживаемости у больных РМЖ независимо от молекулярного подтипа [9]. Согласно другим данным, отсутствие экспрессии TGF- β RII в опухолевой ткани связано с гематогенным метастазированием у больных HER2 позитивным РМЖ [10]. Единичные исследования посвящены изучению TGF- β RII как маркера чувствительности к адъювантной гормональной терапии. В недавних работах было продемонстрировано, что потеря экспрессии TGF- β RII является одним из механизмов неэффективности эндокринной терапии у больных РМЖ [11]. Следует отметить, что в литературных источниках не изучена роль TGF- β RI в сопоставлении с эффективностью терапии тамоксифеном у больных РМЖ. Однако TGF- β RI является не менее важным звеном TGF- $\beta 1$ /Smad сигнального пути. Наличие в структуре рецептора консервативного 30 аминокислотного региона, так называемого SG-субдомена, содержащего SGS/SGS последовательность, фосфорилирование которого определяет передачу внутриклеточного сигнала, является уникальной особенностью TGF- β RI [12].

TGF- β RI представляет собой трансмембранный серин/треонинкиназный рецептор с молекулярной массой 55 кД, который содержит сигнальный пептид, богатый цистеином N-гликозилированный внеклеточный домен, цитоплазматический киназный домен и короткий С-концевой хвост. В настоящее время выделено множество полиморфных форм гена TGF- β RI, один из которых – однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в 7 интроне Int7G24A (rs334354) – представляет собой замену гуанина (G) на аденин (A) в 24 позиции донорного сайта. Функциональная роль данного интронного варианта остается не до конца понятной, хотя предполагается, что подобные мутационные замены нуклеотидов могут опосредованно влиять на экспрессию гена на уровне транскрипции либо изменять сплайсинг РНК [13]. В настоящее время имеются единичные данные о взаимосвязи Int7G24A SNP с клиническим течением рака молочной железы [13]. Следует отметить, что прогностическая значимость данной интронной мутации во взаимосвязи с уровнем экспрессии как гена, так и белка TGF- β RI у больных люминальным РМЖ остается в настоящее время неизученной.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи белковой и генной экспрессии рецептора трансформирующего фактора роста $\beta 1$ типа и его полиморфных вариантов с эффективностью адъювантной терапии тамоксифеном при люминальном раке молочной железы.

Материал и методы

В исследование были включены 105 пациенток с операбельным раком молочной железы T₁₋₄N₀₋₃M₀

стадии, получавших лечение в отделении общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2002 по 2014 г. У всех больных диагноз был подтвержден морфологически. Всем пациенткам было выполнено радикальное хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия – по показаниям. Обязательным условием для включения больных в исследование было проведение адъювантной эндокринотерапии (тамоксифен в стандартной дозировке 20 мг/сут). Неоадъювантное лечение не проводилось. Для определения подтипа люминального рака молочной железы была использована классическая панель из иммуногистохимических маркеров ERa, PR, HER2 и Ki67. К люминальному А подтипу РМЖ относили опухоли с негативной экспрессией HER2, позитивной экспрессией рецепторов к эстрогенам и прогестерону и пролиферативной активностью менее 20 %. К люминальному В подтипу – гормон-положительные опухоли как с позитивной, так и с негативной экспрессией HER2 и высоким уровнем пролиферативной активности ($Ki67 \geq 20\%$).

Из 105 пациенток, включенных в исследование, 65 (61,9 %) имели люминальный А подтип рака молочной железы, 40 (38,1 %) – люминальный В подтип (табл. 1). Возраст больных варьировался от 30 до 79 лет, в среднем – $54,5 \pm 0,9$ года. Доля молодых женщин (до 50 лет включительно) в обеих группах составила 43,1 % и 40,0 % соответственно, соотношение женщин старше 50 лет также статистически не различалось в зависимости от подтипа опухоли ($p=0,915$). В зависимости от размера первичной опухоли наблюдалась тенденция к увеличению

размера опухолевого узла у больных люминальным В РМЖ ($p=0,053$). Не было найдено ассоциаций между исследуемыми группами и менструальным статусом пациенток ($p=0,220$), лимфогенным метастазированием ($p=0,477$), гистологическим типом опухоли ($p=0,898$) и адъювантной химиотерапией ($p=0,826$). Таким образом, сравниваемые группы пациенток с люминальным раком молочной железы были сопоставимы по основным клинико-морфологическим параметрам.

Отдаленные результаты лечения оценивались по факту прогрессирования заболевания в виде отдаленных метастазов, на основании которых были сформированы две группы больных. Первую группу составили пациентки без признаков прогрессирования (тамоксифен-чувствительная группа – ТАМ-Ч, $n=53$), вторую – с прогрессированием заболевания (тамоксифен-резистентная подгруппа – ТАМ-Р, $n=39$). Все случаи прогрессирования наблюдались на фоне адъювантной терапии тамоксифеном. Среднее время до прогрессирования – $28,6 \pm 17,8$ мес.

Материалом для исследования служили образцы опухолевой и прилежащей нормальной ткани. Для изучения уровня экспрессии гена *TGF- β RI* из опухолевой и прилежащей нормальной ткани с помощью набора RNeasy Plus mini Kit, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Германия), была выделена тотальная РНК. Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора RevertAid™ (Fermentas, Литва). Уровень экспрессии гена *TGF- β RI* оценивали при помощи количественной ПЦР в режиме реального

Таблица 1

**Клинико-морфологическая характеристика больных РМЖ
в зависимости от молекулярного подтипа опухоли**

Параметры	Люминальный А (n=65)	Люминальный В (n=40)	p
Возраст			
≤50 лет	28 (43,1 %)	16 (40,0 %)	0,915
>50 лет	37 (56,9 %)	24 (60,0 %)	
Состояние менструальной функции			
Сохранена	31 (47,7 %)	24 (60,0 %)	0,220
Менопауза	34 (52,3 %)	16 (40,0 %)	
Размер опухоли			
T ₁	30 (46,2 %)	16 (40,0 %)	0,053
T ₂	35 (53,8 %)	21 (52,5 %)	
T ₃₋₄	0 (0,0 %)	3 (7,5 %)	
Лимфогенное метастазирование			
N ₀	45 (69,2 %)	25 (62,5 %)	0,477
N ₁₋₃	20 (30,8 %)	15 (37,5 %)	
Гистологический тип			
Протоковый	51 (78,5 %)	31 (77,5 %)	0,898
Дольковый	10 (15,3 %)	5 (12,5 %)	
Другие	4 (6,2 %)	4 (10,0 %)	
Адъювантная химиотерапия			
Да	42 (64,6 %)	25 (62,5 %)	0,826
Нет	23 (35,4 %)	15 (37,5 %)	

времени (qPCR) на амплификаторе CFX96 («Bio–Rad», США). Праймеры и зонды (FAM–BHQ1) были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11,5 и базы данных NCBI. ПЦР ставили в объеме 15 мкл, содержащем 250 мкМ dNTPs (Sibenzyme, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров, 200 нМ зонда, 2,5 мМ MgCl₂, 19 SE buffer (67 мМ Tris–HCl pH 8,8 при 25°C, 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,01 % Tween – 20), 2,5 ед. Taq polymerase (Sibenzyme, Россия) и 50 нг кДНК. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл – 94°C, 10 мин – предварительная денатурация; 40 циклов – 1-й шаг 94°C, 10 сек и 2-й шаг 20 сек, – при температуре 60°C. Уровень экспрессии *TGF-βRI* нормализовали по отношению к экспрессии гена *GAPDH* (glyceraldehydes–3–phosphate dehydrogenase). Уровень экспрессии гена *TGF-βRI* был оценен в относительных единицах с помощью метода $2^{-\Delta\Delta CT}$ (Livak).

Для оценки полиморфных вариантов гена *TGF-βRI* проводилось выделение ДНК из образцов опухолевой ткани с помощью наборов Qiaamp DNA FFPE tissue kit (Qiagen, Германия). Качественная и количественная оценка ДНК проведена на спектрофотометре NanoDrop–1000 («NanoDrop», США). Изучение полиморфных вариантов *TGF-βRI* Int7G24A (rs334354) выполнено с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Последовательность праймеров и проб подбирали при помощи программы OligoAnalysisVector NTI с использованием генетического банка данных (www.ncbi.nlm.nih.gov). Реакционная смесь для ПЦР объемом 15 мкл включала 100 нг геномной ДНК; 0,5–1,5 мкл специфической пары праймеров и проб с концентрацией 1 о.е./мл; 200 мкМ каждого дезоксинуклеотидтрифосфата; 1,2–2,0 мкл буфера (60 мМ Tris–HCl (pH 8,5 при 25°C), 1,5 мМ MgCl₂; 25 мМ KCl; 10 мМ 2-меркаптоэтанол; 0,1 % Тритон X-100) и 0,5–1,0 ед. Taq ДНК-полимеразы («Медиген», Новосибирск). Программа амплификации предполагала предварительную денатурацию при 95°C в течение 2 мин, с последующими 40 циклами денатурации

при 95°C (10 сек), отжиг при 60°C (30 сек) на амплификаторе CFX96 («Bio–Rad», США).

Изучение экспрессии рецепторов к половым гормонам, HER2, Ki67 и TGF–βRI проводили на парафиновых срезах иммуногистохимическим способом. Использовались антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогенов (клон 1D5, RTU, мышинные), прогестерона (клон PgR 636, RTU, мышинные), к онкопротеину c-erbB-2 (HER2) (рабочее разведение 1:500, кроличьи), к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышинные «Novocastra») и к TGF–βRI (клон 8A11, рабочее разведение 1:50, «Novocastra»).

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93, № 2288) на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 7.0. Применялся критерий χ^2 , обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты

Выявлено, что у больных люминальным А подтипом уровень экспрессии гена *TGF-βRI* значимо выше ($7,07 \pm 2,99$) по сравнению с люминальным В РМЖ ($1,81 \pm 0,55$; $p = 0,050$; рис. 1). При сравнении особенностей белковой экспрессии TGF–βRI в опухолевой ткани больных люминальным А и В подтипами статистически значимых различий обнаружено не было (табл. 2). Оценка полиморфных вариантов гена *TGF-βRI* показала значимое увеличение частоты встречаемости мутантного *Int7G24AA* генотипа и *Int7G24A* аллеля среди больных с люминальными А опухолями по отношению к люминальным В подтипам ($p = 0,019$ и $p = 0,007$ соответственно).

Изучение взаимосвязи исследуемых маркеров с эффективностью адъювантной терапии тамоксифеном было проведено как в общей группе больных РМЖ, так и в группах пациенток с люминальным

Таблица 2

Экспрессия белка TGF–βRI и полиморфизм гена *TGF-βRI* у больных РМЖ

Параметры	Число больных	Люминальный А	Люминальный В	p
TGF-βRI экспрессия				
Негативная	40	25 (45,5 %)	15 (39,5 %)	0,566
Позитивная	53	30 (54,5 %)	23 (60,5 %)	
<i>TGF-βRI</i> (rs334354)				
GG	64	32 (59,3 %)	32 (84,2 %)	0,019*
GA	21	16 (29,6 %)	5 (13,2 %)	
AA	7	6 (11,1 %)	1 (2,6 %)	
G allele		80 (74,1 %)	69 (90,8 %)	0,007*
A allele		28 (25,9 %)	7 (9,2 %)	

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями у больных люминальным А и люминальным В раком молочной железы.

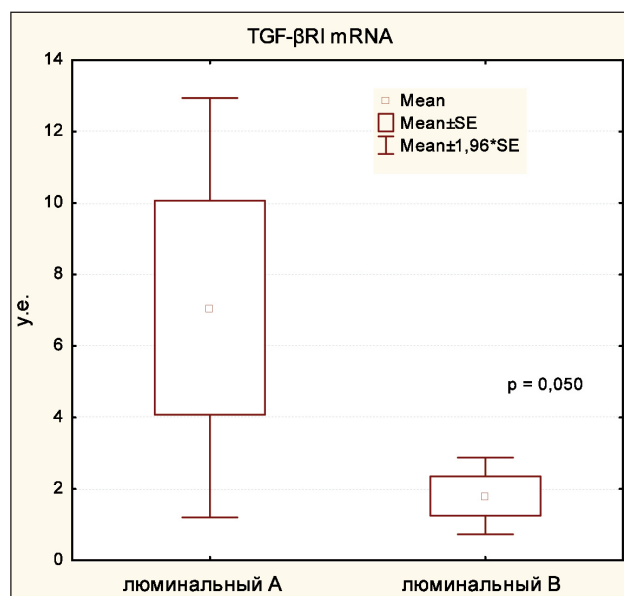


Рис. 1. Экспрессия гена *TGF-βRI* в образцах опухолевой ткани у больных люминальным А и люминальным В подтипами рака молочной железы. Моноплексная ПЦР, в качестве стандартного гена использован ген *GAPDH*. Каждая реакция проводилась трижды, приведены средние значения ± SE

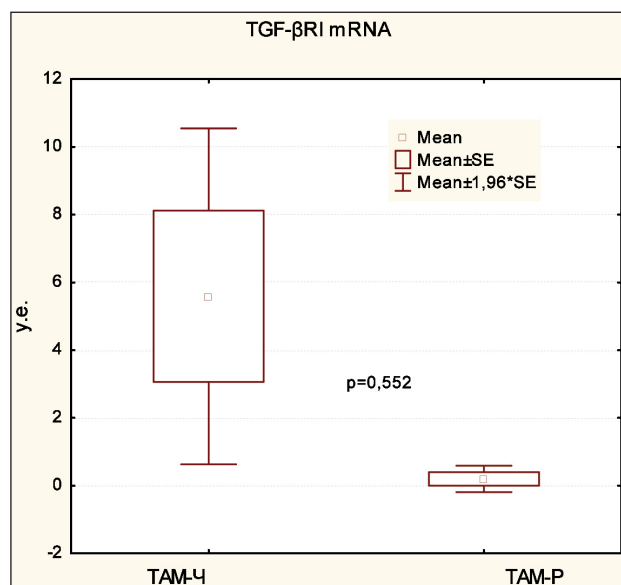


Рис. 2. Экспрессия гена *TGF-βRI* в образцах опухолевой ткани у больных общей группы в зависимости от эффективности лечения тамоксифеном. Моноплексная ПЦР, в качестве стандартного гена использован ген *GAPDH*. Каждая реакция проводилась трижды, приведены средние значения ± SE

Таблица 3

Экспрессия белка TGF-βRI и полиморфизм гена *TGF-βRI* в общей группе больных в зависимости от эффективности лечения тамоксифеном

Параметры	Число больных	ТАМ-Ч	ТАМ-Р	p
TGF-βRI экспрессия				
Негативная	35	21 (40,4 %)	14 (66,7 %)	0,043*
Позитивная	38	31 (59,6 %)	7 (33,3 %)	
TGF-βRI (rs334354)				
GG	48	33 (64,7 %)	15 (71,4 %)	0,664
GA	18	13 (25,5 %)	5 (23,8 %)	
AA	6	5 (9,8 %)	1 (4,8 %)	
G allele		79 (77,5 %)	35 (83,4 %)	0,572
A allele		23 (22,5 %)	7 (16,6 %)	

Примечание: * – статистически значимые различия между показателями в ТАМ-Ч и ТАМ-Р группах.

Таблица 4

Экспрессия белка TGF-βRI и полиморфизм гена *TGF-βRI* у больных люминальным А и В подтипами РМЖ в зависимости от эффективности лечения тамоксифеном

Параметры	Люминальный А		p	Люминальный В		p
	ТАМ-Ч	ТМА-Р		ТАМ-Ч	ТМА-Р	
TGF-βRI экспрессия						
Негативная	12 (37,5 %)	9 (60,0 %)	0,148	9 (45,0 %)	5 (83,3 %)	0,090
Позитивная	20 (62,5 %)	6 (40,0 %)		11 (55,0 %)	1 (16,7 %)	
<i>TGF-βRI</i> (rs334354)						
GG	17 (54,8 %)	10 (66,7 %)	0,445	16 (80,0 %)	5 (83,3 %)	0,885
GA	10 (32,3 %)	4 (26,6 %)		3 (15,0 %)	1 (16,7 %)	
AA	4 (12,9 %)	1 (6,7 %)		1 (5,0 %)	0 (0,0 %)	
G allele	44 (70,9 %)	24 (80,0 %)	0,502	35 (87,5 %)	11 (91,7 %)	0,576
A allele	18 (29,1 %)	6 (20,0 %)		5 (12,5 %)	1 (8,3 %)	

А и В подтипом опухоли. Анализ уровня экспрессии мРНК гена *TGF-βRI* не выявил статистически значимых различий в общей группе больных РМЖ без учета подтипа опухоли ($p=0,552$; рис. 2). Дальнейшая стратификация пациенток в зависимости от молекулярного подтипа подтвердила найденные закономерности. Тамоксифен-чувствительные пациентки как с люминальным А, так и с люминальным В РМЖ, имели более высокий уровень генной экспрессии *TGF-βRI* по сравнению с тамоксифен-резистентной группой соответственно люминального А и В РМЖ ($p=0,637$ и $p=0,542$ соответственно). Следует отметить, что в отличие от экспрессии гена, уровень белковой экспрессии *TGF-βRI* был связан с эффективностью гормональной терапии тамоксифеном в общей группе больных. *TGF-βRI*-позитивно окрашенные клетки выявлены в 59,6 % наблюдений у пациенток без прогрессирования по сравнению с 33,3 % больных тамоксифен-резистентной группы ($p=0,043$, табл. 3). При разделении группы больных по молекулярному подтипу выявлена тенденция к взаимосвязи высокого уровня экспрессии белка *TGF-βRI* с чувствительностью к терапии тамоксифеном только среди больных люминальным В раком молочной железы ($p=0,090$, табл. 4). При изучении распределения генотипов и аллелей гена *TGF-βRI* как в общей группе пациенток, так и в зависимости от подтипа опухоли значимых ассоциаций с эффективностью проводимой терапии не обнаружено.

Обсуждение

Литературные данные об экспрессии гена *TGF-βRI* и его белкового продукта при раке молочной железы немногочисленны, в основном они проводятся в общих группах больных без учета молекулярного подтипа опухоли, касаются или количественного распределения содержания мРНК, либо полуквантитативной оценки белка в опухоли и не сопоставляются между собой. В единичных исследованиях определена прогностическая роль экспрессии мРНК гена *TGF-βRI*, высокие уровни которого связаны с неблагоприятным исходом для больных раком молочной железы, особенно при малых опухолях [14]. Подобные закономерности были выявлены при изучении белковой экспрессии *TGF-βRI*: низкие показатели безметастатической выживаемости больных РМЖ связаны с высоким уровнем экспрессии белка *TGF-βRI* [15]. Существует ряд работ, посвященных изучению полиморфизма гена *TGF-βRI* (rs334354), однако представлены результаты исследования только его рисковой значимости, которые получены для общей выборки больных РМЖ без сопоставления с молекулярными подтипами. Так, в работе Song et al. не выявлено ассоциаций между мутантным аллелем *Int7G24A* и риском развития РМЖ [16]. Более ранние опубликованные данные указывают на взаимосвязь носительства данного полиморф-

ного варианта с инвазивным и метастатическим РМЖ [13].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что прогностически благоприятный люминальный А подтип РМЖ характеризуется более высоким уровнем экспрессии мРНК *TGF-βRI* и высокой частотой встречаемости мутантных генотипов и аллелей гена *TGF-βRI* (rs334354) по сравнению с люминальным В РМЖ. Можно полагать, что подобные нуклеотидные замены в интроне приводят к возникновению функционально активного варианта гена *TGF-βRI*. Кроме того, известно, что антипролиферативные эффекты *TGF-β1* на ранних стадиях РМЖ могут поддерживаться за счет высокой активности не только лиганда, но и его рецепторов, что способствует, в конечном итоге, более благоприятному клиническому течению заболевания.

Наиболее значимым полученным результатом является прогностическая ценность уровня белковой экспрессии *TGF-βRI* в опухолевой ткани у больных люминальным подтипом РМЖ. Проведенное исследование указывает на то, что низкий уровень экспрессии белка *TGF-βRI* является одним из факторов, связанных с неэффективностью лечения тамоксифеном, в большей степени, по-видимому, для пациенток с люминальным В подтипом РМЖ. Можно предположить, что низкая функциональная активность *TGF-βRI* может обуславливать неполноценную функциональную реализацию *TGF-β1*/Smad сигнальной трансдукции, приводящую к активации пролиферативных процессов в опухоли, в том числе и посредством запуска альтернативных сигнальных каскадов. Вероятно, ключевую роль при этом имеет функциональный статус эстрогеновых рецепторов (активация ERα, наличие мутаций и точечных замен), которые могут быть вовлечены в супрессию *TGF-β1*/Smad пути. Следует подчеркнуть, что пока не изучен вклад *TGF-βRI* в реализацию механизмов опухолевой прогрессии у больных, получавших терапию тамоксифеном. Вероятно, экспрессия *TGF-βRI* в опухоли может рассматриваться в качестве маркера резистентности к терапии тамоксифеном, как и *TGF-βRII*, низкий уровень экспрессии которого является независимым предиктором ответа на тамоксифен у пременопаузальных больных [11]. Однако полученные данные требуют дополнительного подтверждения.

Заключение

Проведенное исследование указывает на то, что уровень белковой экспрессии *TGF-βRI* может рассматриваться в качестве потенциального молекулярно-генетического маркера эффективности эндокринной терапии тамоксифеном у больных люминальным раком молочной железы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ, грант № МД-9084.2016.7 (молекулярно-генетические исследования), и РФФИ, грант № 16-54-76015 ЭРА_а (набор биологических образцов и клинические данные пациентов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы: наиболее важные научные события и выводы последних лет. Практическая онкология. 2011; 12 (1): 6–11.
2. Семглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семглазов В.В., Дашян Г.А., Семглазова Т.Ю., Криворотко П.В., Николаев К.С. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкоммаммологов. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 3: 43–60. doi: <http://dx.doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-3-43-60>.
3. Band A.M., Laiho M. Crosstalk of TGF- β and estrogen receptor signaling in breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2011; 16 (2): 109–15. doi: [10.1007/s10911-011-9203-7](http://dx.doi.org/10.1007/s10911-011-9203-7).
4. Derynck R., Zhang Y.E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signaling. Nature. 2003 Oct 9; 425 (6958): 577–84.
5. Kleuser B., Malek D., Gust R., Pertz H.H., Potteck H., Kleuser B., Malek D., Gust R., Pertz H.H., Potteck H. 17-Beta-estradiol inhibits transforming growth factor-beta signaling and function in breast cancer cells via activation of extracellular signal-regulated kinase through the G protein-coupled receptor 30. Mol Pharmacol. 2008 Dec; 74: 1533–43. doi: [10.1124/mol.108.046854](http://dx.doi.org/10.1124/mol.108.046854).
6. Ito I., Hanyu A., Wayama M., Goto N., Katsuno Y., Kawasaki S., Nakajima Y., Kajiro M., Komatsu Y., Fujimura A., Hirota R., Murayama A., Kimura K., Imamura T., Yanagisawa J. Estrogen inhibits transforming growth factor beta signaling by promoting Smad2/3 degradation. J Biol Chem. 2010 May 7; 285 (19): 14747–55. doi: [10.1074/jbc.M109.093039](http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M109.093039).
7. Matsuda T., Yamamoto T., Muraguchi A., Saatcioglu F. Cross-talk between transforming growth factor-beta and estrogen receptor signaling through Smad3. J Biol Chem. 2001 Nov 16; 276: 42908–1.
8. Wu L., Wu Y., Gathings B., Wan M., Li X., Grizzle W., Liu Z., Lu C., Mao Z., Cao X. Smad4 as a transcription corepressor for estrogen receptor alpha. J Biol Chem. 2003 Apr 25; 278 (17): 15192–200.
9. Gao N., Zhai Q., Li Y., Huang K., Bian D., Wang X., Liu C., Xu H., Zhang T. Clinical Implications of T β RII Expression in Breast Cancer. PLoS One. 2015 Nov 9; 10 (11): e0141412. doi: [10.1371/journal.pone.0141412](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0141412).
10. Paiva C.E., Drigo S.A., Rosa F.E., Moraes Neto F.A., Caldeira J.R.F., Soares F.A., Rogatto S.R. Absence of transforming growth factor-b type II receptor is associated with poorer prognosis in HER2-negative breast tumours. Annals of Oncology. 2010; 21: 734–40. doi: [10.1093/annonc/mdp518](http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdp518).
11. Busch S., Sims A.H., Stål O., Fernö M., Landberg G. Loss of TGF β receptor type 2 expression impairs estrogen response and confers tamoxifen resistance. Cancer Res. 2015 Apr 1; 75 (7): 1457–69. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-14-1583](http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1583).
12. Gilboa L., Wells R.G., Lodish H.F., Henis Y.I. Oligomeric structure of type I and type II transforming growth factor β receptors: homodimers form in the ER and persist at the plasma membrane. J Cell Biol. 1998 Feb 23; 140 (4): 767–77.
13. Chen T., Jackson C.R., Link A., Markey M.P., Colligan B.M., Douglass L.E., Pemberton J.O., Deddens J.A., Graff J.R., Carter J.H. Int7G24A variant of transforming growth factor-beta receptor type I is associated with invasive breast cancer. Clin Cancer Res. 2006 Jan 15; 12 (2): 392–7.
14. Chen C., Zhao K.N., Masci P.P., Lakhani S.R., Antonsson A., Simpson P.T., Vitetta L. TGF β isoforms and receptors mRNA expression in breast tumours: prognostic value and clinical implications. BMC Cancer. 2015 Dec 24; 15: 1010. doi: [10.1186/s12885-015-1993-3](http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1993-3).
15. de Kruif E.M., Dekker T.J., Hawinkels L.J., Putter H., Smit V.T., Kroep J.R., Kuppen P.J., van de Velde C.J., ten Dijke P., Tollenaar R.A., Mesker W.E. The prognostic role of TGF- β signaling pathway in breast cancer patients. Ann Oncol. 2013 Feb; 24 (2): 384–90. doi: [10.1093/annonc/mds333](http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds333).
16. Song B., Margolin S., Skoglund J., Zhou X., Rantala J., Picelli S., Werelius B., Lindblom A. TGFBR1(*6A) and Int7G24A variants of transforming growth factor beta receptor 1 in Swedish familial and sporadic breast cancer. Br J Cancer. 2007 Oct 22; 97 (8): 1175–9. doi: [10.1038/sj.bjc.6603961](http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603961) www.bjcancer.com.

Поступила 21.10.16
Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бабышкина Наталия Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nbabyshkina@mail.ru. SPIN-код: 2738-9275.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет; старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Дронова Татьяна Анатольевна, аспирант Института биологии, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия). E-mail: tanyadronova@mail.ru. SPIN-код: 3516-2517.

Крахмаль Надежда Валерьевна, ассистент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-код: 1543-6546.

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

Цыганов Матвей Михайлович, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-код: 1253-0240.

Паталяк Станислав Викторович, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Patalyak@gmail.com. SPIN-код: 8497-1750.

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

Чердынцева Надежда Викторовна, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5344-0990.

ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR RECEPTOR B I TYPE (TGF-βRI) IN THE PROGRESSION OF THE LUMINAL BREAST CANCER SUBTYPE

N.N. Babyshkina^{1,2}, S.V. Vtorushin^{1,3}, T.A. Dronova², N.V. Krakhmal^{1,3},
M.V. Zavyalova^{1,2,3}, M.M. Tsyganov^{1,2}, S.V. Patalyak¹, E.M. Slonimskaya^{1,3},
N.V. Cherdyntseva^{1,2}

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

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

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation²

36, Lenina, Street, 634050, Tomsk²

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation³

2, Moskovsky Tract Street, 634050, Tomsk³

Abstract

Introduction. The crosstalk between the estrogen and growth factor receptors signaling may play an important role in the resistance to endocrine therapy. The aim of the study was to examine the relationship between the protein and receptor gene expression of transforming growth factor β type I (TGF-βRI) and its polymorphism with progression of luminal breast cancer patients treated by adjuvant tamoxifen. **Material and methods.** The study included 105 patients with luminal breast cancer (T₁₋₃N₀₋₃M₀), who had received adjuvant tamoxifen at a dose of 20 mg/day for at least 5 years. Patients who developed distant metastasis or recurrence after tamoxifen therapy were defined as tamoxifen resistance (TR) group, while distant metastasis-free patients were analyzed as tamoxifen sensitive (TS) group. TGF-βRI expression level was evaluated using immunohistochemistry. TGF-βRI gene expression and genotypes for rs334354 SNP were detected by a Real-time PCR. **Results.** We found high TGF-βRI gene expression in patients with luminal A subtype compared with luminal B breast cancer (p=0.050). The Int7G24AA and Int7G24A mutant carriers were more prevalent in luminal A breast cancer patients (p=0.019 and p=0.007, respectively). TGF-βRI protein expression level was significantly higher in the tamoxifen sensitive group compared to tamoxifen resistance breast cancer patients regardless of molecular subtypes (p=0.043). There was a trend for a tamoxifen sensitivity among luminal B breast cancer patients with a high TGF-βRI protein expression (p=0.090). **Conclusion.** TGF-βRI protein expression level can be a potential molecular marker of tamoxifen resistance in luminal breast cancer patients.

Key words: luminal breast cancer, endocrine therapy, tamoxifen, transforming growth factor B type I receptor (TGF-βRI), gene polymorphism.

REFERENCES

1. Stenina M.B., Frolova M.A. Breast cancer: the most important scientific events and the conclusions of the last years. Practical oncology. 2011; 12 (1): 6–11. [in Russian]
2. Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Semiglazova T.Y., Krivorotko P.V., Nikolaev K.S. General St. Gallen-2015 guidelines for the treatment of early breast cancer (adapted by the experts of the Russian Society of Breast Oncologists). Women Reproductive System Tumors. 2015; 11 (3): 43–60. doi:10.17650/1994-4098-2015-11-3-43-60. [in Russian]
3. Band A.M., Laiho M. Crosstalk of TGF-β and estrogen receptor signaling in breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2011; 16 (2): 109–15. doi: 10.1007/s10911-011-9203-7.
4. Derynck R., Zhang Y.E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signaling. Nature. 2003 Oct 9; 425 (6958): 577–84.
5. Kleuser B., Malek D., Gust R., Pertz H.H., Potteck H., Kleuser B., Malek D., Gust R., Pertz H.H., Potteck H. 17-Beta-estradiol inhibits transforming growth factor-beta signaling and function in breast cancer cells via activation of extracellular signal-regulated kinase through the G protein-coupled receptor 30. Mol Pharmacol. 2008 Dec; 74: 1533–43. doi: 10.1124/mol.108.046854.
6. Ito I., Hanyu A., Wayama M., Goto N., Katsuno Y., Kawasaki S., Nakajima Y., Kajiro M., Komatsu Y., Fujimura A., Hirota R., Murayama A., Kimura K., Imamura T., Yanagisawa J. Estrogen inhibits transforming growth factor beta signaling by promoting Smad2/3 degradation. J Biol Chem. 2010 May 7; 285 (19): 14747–55. doi: 10.1074/jbc.M109.093039.
7. Matsuda T., Yamamoto T., Muraguchi A., Saatcioglu F. Cross-talk between transforming growth factor-beta and estrogen receptor signaling through Smad3. J Biol Chem. 2001 Nov 16; 276: 42908–1.
8. Wu L., Wu Y., Gathings B., Wan M., Li X., Grizzle W., Liu Z., Lu C., Mao Z., Cao X. Smad4 as a transcription corepressor for estrogen receptor alpha. J Biol Chem. 2003 Apr 25; 278 (17): 15192–200.
9. Gao N., Zhai Q., Li Y., Huang K., Bian D., Wang X., Liu C., Xu H., Zhang T. Clinical Implications of TβRII Expression in Breast Cancer. PLoS One. 2015 Nov 9; 10 (11): e0141412. doi: 10.1371/journal.pone.0141412.
10. Paiva C.E., Drigo S.A., Rosa F.E., Moraes Neto F.A., Caldeira J.R.F., Soares F.A., Rogatto S.R. Absence of transforming growth factor-β type II receptor is associated with poorer prognosis in HER2-negative breast tumours. Annals of Oncology. 2010; 21: 734–40. doi:10.1093/annonc/mdp518.
11. Busch S., Sims A.H., Stål O., Fernö M., Landberg G. Loss of TGFβ receptor type 2 expression impairs estrogen response and confers tamoxifen resistance. Cancer Res. 2015 Apr 1; 75 (7): 1457–69. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1583.
12. Gilboa L., Wells R.G., Lodish H.F., Henis Y.I. Oligomeric structure of type I and type II transforming growth factor β receptors: homodimers form in the ER and persist at the plasma membrane. J Cell Biol. 1998 Feb 23; 140 (4): 767–77.
13. Chen T., Jackson C.R., Link A., Markey M.P., Colligan B.M., Douglass L.E., Pemberton J.O., Deddens J.A., Graff J.R., Carter J.H. Int7G24A variant of transforming growth factor-beta receptor type I is associated with invasive breast cancer. Clin Cancer Res. 2006 Jan 15; 12 (2): 392–7.

14. Chen C., Zhao K.N., Masci P.P., Lakhani S.R., Antonsson A., Simpson P.T., Vitetta L. TGF β isoforms and receptors mRNA expression in breast tumours: prognostic value and clinical implications. *BMC Cancer*. 2015 Dec 24; 15: 1010. doi: 10.1186/s12885-015-1993-3.

15. de Kruijff E.M., Dekker T.J., Hawinkels L.J., Putter H., Smit V.T., Kroep J.R., Kuppen P.J., van de Velde C.J., ten Dijke P., Tollenaar R.A., Mesker W.E. The prognostic role of TGF- β signaling pathway in breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2013 Feb; 24 (2): 384–90. doi: 10.1093/annonc/mds333.

16. Song B., Margolin S., Skoglund J., Zhou X., Rantala J., Picelli S., Werelius B., Lindblom A. TGFBR1(*)6A and Int7G24A variants of transforming growth factor beta receptor 1 in Swedish familial and sporadic breast cancer. *Br J Cancer*. 2007 Oct 22; 97 (8): 1175–9. doi: 10.1038/sj.bjc.6603961 www.bjcancer.com.

Received 21.10.16
Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Babyshkina Natalia N., MD, PhD, Senior Research Scientist, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nbabyshkina@mail.ru. SPIN-code: 2738-9275.

Vtorushin Sergey V., MD, Professor, Department of Anatomical Pathology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: vtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2442-4720.

Dronova Tatiana A., postgraduate, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: tanyadronova@mail.ru. SPIN-code: 3516-2517.

Krakhmal Nadezhda V., MD, PhD, Assistant, Department of Anatomical Pathology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-code: 1543-6546.

Zavyalova Marina V., MD, Professor, Senior Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, Head of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN code: 1229-0323.

Tsyganov Matvey M., Junior Research, Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-code: 1253-0240.

Patalyak Stanislav V., MD, PhD, Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: Patalyak@gmail.com. SPIN-code: 8497-1750.

Cherdyntseva Nadezhda V., Associate Member of Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Deputy Director for Basic Science, Head of Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5344-0990.

Slonimskaya Elena M., MD, Professor, Head of General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences. E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

Для цитирования: Заборовский А.В., Гуревич К.Г. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть II. Многократное введение. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 36–41. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-36-41

For citation: Zaborovsky A.V., Gurevich K.G. Modeling of targeted drug delivery. Part II. Multiple drug administration. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 36–41. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-36-41

МОДЕЛИРОВАНИЕ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ЧАСТЬ II. МНОГОКРАТНОЕ ВВЕДЕНИЕ

А.В. Заборовский, К.Г. Гуревич

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, e-mail: kgurevich@mail.ru

Аннотация

Разработка новых противоопухолевых препаратов является одной из актуальных задач современной онкологии. При всей значимости поиска новых соединений с противоопухолевой активностью возможности «старых» средств исчерпаны далеко не полностью. Направленный транспорт противоопухолевых средств может подарить им «вторую жизнь» в клинической практике. При разработке и внедрении новых средств направленного транспорта особое значение играет изменение их фармакодинамики и фармакокинетики. В настоящей работе описана формальная фармакокинетическая модель направленного транспорта лекарственных веществ. Описаны условия, при которых для исходного действующего вещества имеет смысл искать средство доставки. Проведен первичный скрининг противоопухолевых средств для целей их модификации для направленного транспорта, исходя из основных предположений модели.

Ключевые слова: лекарственные вещества, направленный транспорт, ткани-мишени, противоопухолевые препараты.

В первой части статьи мы описали ситуацию с однократным введением противоопухолевого препарата, модифицированного для направленного транспорта. В последние годы стали появляться исследования, доказывающие, что модифицированные формы лекарственных веществ (ЛВ) могут оказаться эффективными для химиотерапии даже в тех случаях, когда исходная молекула действующего вещества неэффективна [1, 2]. Проводится большое количество экспериментальных и клинических исследований по изучению особенностей применения модифицированных лекарственных средств в онкологии [3, 4]. Следует отметить, что в мире для клинического использования разрешено не более 10 препаратов, однако еще несколько десятков находятся на разных стадиях предклинических испытаний [5, 6].

Однако при разработке средств направленного транспорта возникает определенный разрыв между экспериментальным и клиническим применением модифицированных препаратов, так как противоопухолевая терапия предполагает многократное введение лекарственного вещества. Иными словами, остро встает вопрос терапевтического лекарственного мониторинга с целью

оптимизации режимов проводимой терапии [7]. Терапевтический лекарственный мониторинг проводится для повышения эффективности терапии при снижении вероятности развития побочных эффектов [8–10]. Обычно при проведении терапевтического лекарственного мониторинга концентрация действующего вещества определяется в крови [11, 12]. При этом предполагается, что его содержание в тканях пропорционально измеренному в крови [13], как это делается, например, для противовирусных препаратов [14]. Для направленного транспорта не изучено, в какой степени определение концентрации действующего препарата в крови может отображать его концентрацию в тканях. Кроме того, не понятно, следует ли измерять концентрацию модифицированного препарата или же его активного компонента (без носителя). Для того чтобы ответить на поставленные вопросы, было проведено настоящее исследование.

Материал и методы

Для расчета изменения концентрации ЛВ использовали фармакокинетическую модель, описанную в первой части настоящей статьи [15].

Все обозначения и значения констант – те же, что описаны ранее.

После однократного введения ЛВ в конъюгированной форме в дозе 1 ммоль/мл в момент времени 0 моделировали многократное введение конъюгированного препарата в следующих режимах дозирования:

1. Однократное введение 1 ммоль/мл каждые 10 ч;
2. Двукратное введение 0,5 ммоль/мл каждые 5 ч;
3. Трехкратное введение 0,33 ммоль/л каждые 3 ч;
4. Равномерное введение 1 ммоль/мл за 10 ч.

Кроме того, в работе имитировали возможное связывание свободного препарата с белками крови:

$$CC = \frac{C_{св-общ} - C_{св}}{C_{св-общ}},$$

где CC – степень связывания; $C_{св-общ}$ – общая концентрация свободного вещества в крови.

Предполагали, что только не связанная с белками форма лекарственного препарата может выводиться из крови и поступать в камеры 1 и 2. Исходя из этого предположения, уравнение (1), описанное в первой части статьи, уточняли следующим образом:

$$\begin{cases} \frac{dC_K}{dt} = -(k_d + k_1' + k_1'')C_K \\ \frac{dC_{св}}{dt} = -(k_{эл} + k_1)(1 - CC)C_{св} + k_d C_K + k_2(C_1 + C_2) \\ \frac{dC_1}{dt} = k_1(1 - CC)C_{св} + k_1' C_K - k_2 C_1 \\ \frac{dC_2}{dt} = k_1(1 - CC)C_{св} + k_1'' C_K - k_2 C_2 \end{cases} \quad (2)$$

Использовали численное решение системы (2) методом Рунге–Куты. Решение проводили в программе Excel на основании написанного алгоритма. Шаг по времени – 0,01 ч. Расчет коэффициента корреляции осуществляли методом Пирсона.

Результаты исследования

Все 4 смоделированных режима дозирования приводят к установлению «терапевтической» концентрации ЛВ в камере 1 (рис. 1). Обращает внимание, что увеличение кратности дозирования сопряжено с более быстрым установлением концентрации ЛВ в терапевтическом диапазоне.

С точки зрения основных предположений направленного транспорта вероятность развития побочных эффектов противоопухолевой терапии тем меньше, чем больше отношение C_1/C_2 . Как следует из данных, приведенных на рис. 2, равномерное введение ЛВ обеспечивает наиболее плавное изменение соотношения C_1/C_2 . Расчет показывает, что площадь кривой C_1/C_2 практически не меняется в

зависимости от кратности введения препарата. То есть если механизм действия ЛВ таков, что вероятность развития побочных эффектов зависит от его накопленной концентрации, то режим дозирования практически не влияет на него.

Необходимо заметить, что при одинаковых режимах дозирования и неизменных константах скорости связывание с белками крови приводит к кумуляции ЛВ как в плазме крови, так и в тканях (рис. 3). На данном рисунке представлена ситуация равномерного введения ЛВ, однако, как показывает

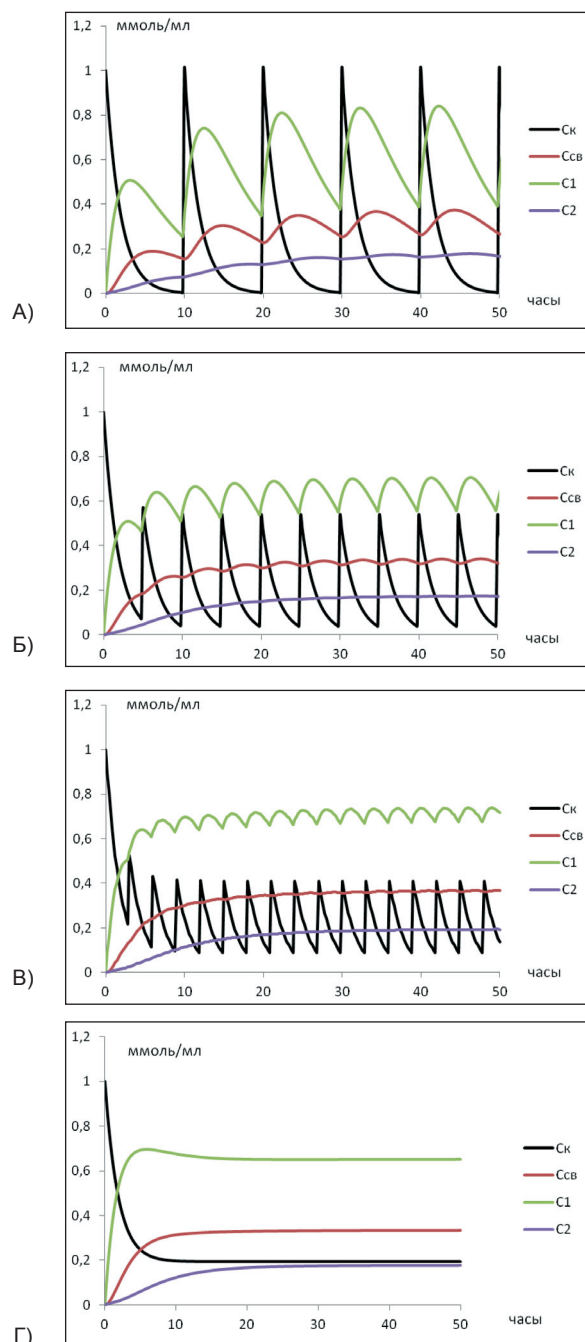


Рис. 1. Динамика изменения концентраций ЛВ при различных режимах введения: А) однократное введение; Б) двукратное введение; В) трехкратное введение; Г) равномерное введение. Во всех случаях – $CC=0$

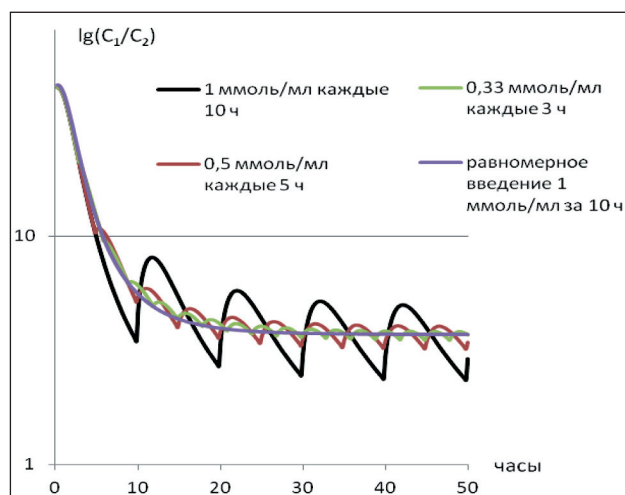


Рис. 2. Отношение C_1/C_2 для разных режимов дозирования ЛВ, представленных на рис. 1

расчет, аналогичная ситуация наблюдается и при многократном введении. При этом связывание с белками крови приводит к некоторому уменьшению соотношения C_1/C_2 , т.е. вероятности развития побочных эффектов.

Следует отметить, что обычно в целях терапевтического лекарственного мониторинга определяют $C_{св}$. При этом предполагают, что концентрация препарата в крови пропорциональна в месте действия. Мы решили проверить это предположение для динамики изменения концентраций, представленных на рис. 1. Из данных, представленных в таблице, следует ограниченность возможности использования определения $C_{св}$ для целей лекарственного мониторинга и невозможность – C_k .

Особенно подчеркнем тот факт, что значения коэффициента корреляции зависят от режима дозирования ЛВ. В более общем случае на него также окажут влияние период наблюдения и константы, характеризующие фармакокинетические свойства конкретного препарата. Иными словами, в каждой конкретной клинической ситуации должен проводиться расчет коэффициента корреляции с тем, чтобы понимать, в какой степени $C_{св}$ отражает изменение концентраций ЛВ в тканях.

Несмотря на то, что равномерное введение ЛВ, скорее всего, сопряжено с наименьшей вероятностью развития побочных эффектов, возможности использования $C_{св}$ для оценки C_1 ограничены. Большой прогностической ценностью при таком режиме дозирования обладает C_k .

Следует отметить ограниченность использования описанной в работе модели для целей оптимизации фармакотерапии модифицированными ЛВ. Она не учитывает, например, возможную индукцию ферментов под влиянием длительной терапии, лекарственные взаимодействия, изменения объемов тканей организма (в первую очередь, опухолевой). Также следует учитывать,

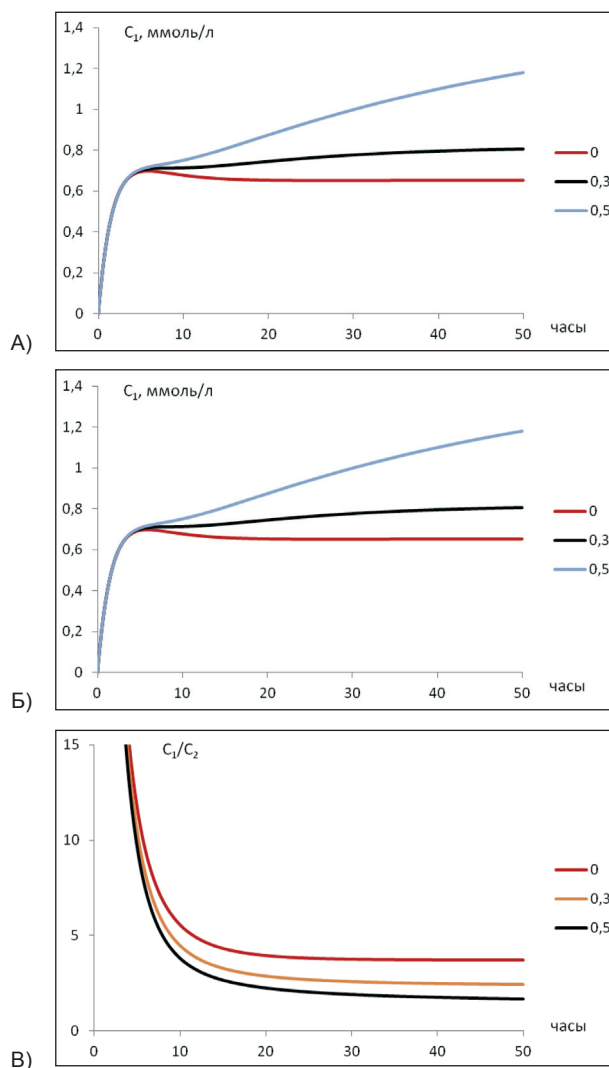


Рис. 3. Динамика изменения концентрации ЛВ при различных значениях СС.

А) изменение C_1 ; Б) изменение C_2 ; В) изменение C_1/C_2

что на режимы дозирования могут влиять такие состояния пациента, как выраженное ожирение, гипоальбуминемия, почечная, печеночная, сердечная недостаточность и др.

Обсуждение

Разработка средств адресной доставки лекарственных веществ – новое направление в фармакологии, имеющее значение не только для онкологии [16], но и для других отраслей медицины [17]. Однако если при назначении антибактериальных препаратов носитель в наибольшей степени выступает как депо для действующего вещества [18], то для противоопухолевых средств могут принципиально меняться фармакодинамика и фармакокинетика [19]. Данный факт необходимо учитывать как при разработке новых противоопухолевых препаратов в эксперименте, так и при их дальнейшем внедрении в клиническую практику.

В первой части настоящей статьи [15] мы об-

суждали то, какие фармакокинетические и фармакодинамические свойства исходного соединения определяют целесообразность или нецелесообразность создания его модифицированной формы для целей направленного транспорта. В этой части статьи мы пытались понять, какие параметры должны быть учтены при использовании модифицированных препаратов в клинической практике, что, в частности, обычно требует их курсового назначения.

При курсовом назначении модифицированных противоопухолевых препаратов при выборе режимов дозирования следует учитывать степень связывания действующих веществ с белками крови. Высокая степень связывания может приводить к кумуляции активного вещества в тканях, что повышает вероятность развития побочных эффектов. С другой стороны, как мы показали ранее, для лекарственных веществ, имеющих высокую степень связывания с белками крови, необходима коррекция режимов дозирования при гипоальбуминемии [20]. При этом белки крови могут изменять характер ответа эффекторной ткани [21].

Отношение C_1/C_2 в наименьшей степени подвержено изменению при равномерном введении модифицированного лекарственного вещества. Следует ожидать, что при этом вероятность развития побочных эффектов лекарственной терапии будет наименьшей. Также следует отметить, что корреляция концентраций свободной и конъюгированной форм действующего вещества в крови с таковым в тканях зависит от режимов дозирования. Кажется, что увеличение кратности введения препарата приводит к возрастанию данной корреляции. Неплохие корреляции также наблюдаются при равномерном введении препарата.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что при разработке новых форм лекарственных препаратов с целью повышения эффективности противоопухолевой терапии методом направленного транспорта в первую очередь следует думать о лекарственных формах, которые бы обеспечивали равномерное поступление действующего вещества в организм. Капельное введение можно рассматривать как приемлемое только для I фазы клинических исследований или же для терапии новообразований, не поддающихся другим методам лечения. Следует отметить, что разработан препарат Gliadel с пролонгированным высвобождением кармустина [22], который зарегистрирован в ряде стран мира, но не в РФ. Он представляет собой имплант с пролонгированным высвобождением действующего вещества. Доказана высокая эффективность его клинического применения, например при глиомах [23].

Однако не стоит думать, что модифицированные фармакологические средства должны иметь только лекарственные формы с пролонгированным постоянным высвобождением действующего вещества. Необходима разработка особых режимов дозирования для других лекарственных форм, что является задачей для онкофармакологии ближайших десятилетий. Также подчеркнем, что в литературе отмечается, что модифицированные формы доставки лекарственных веществ открывают новые возможности для терапевтического лекарственного мониторинга [24]. В частности, могут использоваться специальные «маркеры», включенные в носитель. Так что мы надеемся на то, что данное направление будет развиваться вместе с разработкой новых модифицированных противоопухолевых средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liang C., Xu L., Song G., Liu Z. Emerging nanomedicine approaches fighting tumor metastasis: animal models, metastasis-targeted drug delivery, phototherapy, and immunotherapy. *Chem Soc Rev.* 2016 Nov 7; 45 (22): 6250–6269.
2. Estanqueiro M., Amaral M.H., Conceição J., Sousa Lobo J.M. Nanotechnological carriers for cancer chemotherapy: the state of the art. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015 Feb 1; 126: 631–48. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.12.041.
3. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Jun; 93: 52–79. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.03.018.
4. Drbohlavova J., Chomoucka J., Adam V., Ryvolova M., Eckschlager T., Hubalek J., Kizek R. Nanocarriers for anticancer drugs—new trends in nanomedicine. *Curr Drug Metab.* 2013 Jun; 14 (5): 547–64.
5. Kirtane A.R., Kalscheuer S.M., Panyam J. Exploiting nanotechnology to overcome tumor drug resistance: Challenges and opportunities. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013 Nov; 65 (13–14): 1731–47. doi: 10.1016/j.addr.2013.09.001.
6. Iyer A.K., Singh A., Ganta S., Amiji M.M. Role of integrated cancer nanomedicine in overcoming drug resistance. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013 Nov; 65 (13–14): 1784–802. doi: 10.1016/j.addr.2013.07.012.
7. Gao B., Yeap S., Clements A., Balakrishnar B., Wong M., Gurney H. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 10; 30 (32): 4017–25. doi: 10.1200/JCO.2012.43.5362.
8. Decosterd L.A., Widmer N., Zaman K., Cardoso E., Buclin T., Csajka C. Therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapy. *Biomark Med.* 2015; 9 (9): 887–93. doi: 10.2217/bmm.15.78.
9. Paci A., Veal G., Bardin C., Levêque D., Widmer N., Beijnen J., Astier A., Chatelut E. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part cytotoxics. *Eur J Cancer.* 2014 Aug; 50 (12): 2010–9. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.014.
10. Widmer N., Bardin C., Chatelut E., Paci A., Beijnen J., Levêque D., Veal G., Astier A. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two-targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2014 Aug; 50 (12): 2020–36. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.015.
11. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М.: Литтерра, 2005; 288 с.
12. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. М.: Ремедиум, 2006; 807 с.
13. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Вялков А.И., Воробьев П.А., Грацианская А.Н., Гуревич К.Г., Зубков В.В., Катлинский А.В., Моисеев С.В., Соколов А.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. М.: Бионика, 2002; 368 с.
14. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., Строжаков Г.И. Терапевтический лекарственный мониторинг противовирусных препаратов. Клиническая фармакокинетика. 2004; 1; 47–49.
15. Заборовский А.В., Гуревич К.Г. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть I. Однократное введение. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 59–65. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-59-65.
16. Пятаев Н.А., Гуревич К.Г., Скопин П.И., Минаева О.В. Таргетная фармакотерапия в онкологии. Медицина критических состояний. 2010; 5: 3.
17. Березов Т.Т., Яглова Н.В., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А., Чехонин В.П. Направленный транспорт лекарственных средств с помощью липосом. Вестник Российской академии медицинских наук. 2004; 5: 42–47.

18. Пятаев Н.А., Гуревич К.Г., Беляев А.Н., Минаева О.В. Фармакокинетика и фармакодинамика антибактериальных препаратов при направленном транспорте у пациентов с тяжелой пневмонией. Медицина критических состояний. 2008; 3 (3): 11–17.

19. Заборовский А.В., Тарарина Л.А., Муляр А.Г., Пятаев Н.А., Гуревич К.Г. Разработка новых противоопухолевых препаратов на основе полимерных наночастиц для терапии неоплазий. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016; 15 (3): 401–403.

20. Gurevich K.G. Effect of blood protein concentrations on drug-dosing regimes: practical guidance. Theor Biol Med Model. 2013 Mar 18; 10: 20. doi: 10.1186/1742-4682-10-20.

21. Barnard R., Gurevich K.G. In vitro bioassay as a predictor of in vivo response. Theor Biol Med Model. 2005 Feb 7; 2: 3.

22. Abel T.J., Ryken T., Lesniak M.S., Gabikian P. Gliadel for brain metastasis. Surg Neurol Int. 2013 May 2; 4 (Suppl 4): S289–93. doi: 10.4103/2152-7806.111305.

23. Xing W.K., Shao C., Qi Z.Y., Yang C., Wang Z. The role of Gliadel wafers in the treatment of newly diagnosed GBM: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2015 Jun 29; 9: 3341–8. doi: 10.2147/DDDT.S85943.

24. Namiki Y., Fuchigami T., Tada N., Kawamura R., Matsunuma S., Kitamoto Y., Nakagawa M. Nanomedicine for cancer: lipid-based nanostructures for drug delivery and monitoring. Acc Chem Res. 2011 Oct 18; 44 (10): 1080–93. doi: 10.1021/ar200011r.

Поступила 10.01.17
Принята в печать 1.02.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Заборовский Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия). E-mail: azabor@mail.ru. SPIN-код: 9592-2405.

Гуревич Константин Георгиевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия). E-mail: kgurevich@mail.ru. SPIN-код: 4344-3045.

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

MODELING OF TARGETED DRUG DELIVERY PART II. MULTIPLE DRUG ADMINISTRATION

A.V. Zaborovskiy, K.G. Gurevich

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia
20, Delegatskaya Street, build 1, 1127473-Moscow, Russia. E-mail: kgurevich@mail.ru

Abstract

In oncology practice, despite significant advances in early cancer detection, surgery, radiotherapy, laser therapy, targeted therapy, etc., chemotherapy is unlikely to lose its relevance in the near future. In this context, the development of new antitumor agents is one of the most important problems of cancer research. In spite of the importance of searching for new compounds with antitumor activity, the possibilities of the “old” agents have not been fully exhausted. Targeted delivery of antitumor agents can give them a “second life”. When developing new targeted drugs and their further introduction into clinical practice, the change in their pharmacodynamics and pharmacokinetics plays a special role. The paper describes a pharmacokinetic model of the targeted drug delivery. The conditions under which it is meaningful to search for a delivery vehicle for the active substance were described. Primary screening of antitumor agents was undertaken to modify them for the targeted delivery based on underlying assumptions of the model.

Key words: drugs directed transport, target tissue, antitumor drugs.

REFERENCES

1. Liang C., Xu L., Song G., Liu Z. Emerging nanomedicine approaches fighting tumor metastasis: animal models, metastasis-targeted drug delivery, phototherapy, and immunotherapy. Chem Soc Rev. 2016 Nov 7; 45 (22): 6250–6269.

2. Estante M., Amaral M.H., Conceição J., Sousa Lobo J.M. Nanotechnological carriers for cancer chemotherapy: the state of the art. Colloids Surf B Biointerfaces. 2015 Feb 1; 126: 631–48. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.12.041.

3. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. Eur J Pharm Biopharm. 2015 Jun; 93: 52–79. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.03.018.

4. Drbohlavova J., Chomoucka J., Adam V., Ryvolova M., Eckschlager T., Hubalek J., Kizek R. Nanocarriers for anticancer drugs-new trends in nanomedicine. Curr Drug Metab. 2013 Jun; 14 (5): 547–64.

5. Kirtane A.R., Kalscheuer S.M., Panyam J. Exploiting nanotechnology to overcome tumor drug resistance: Challenges and opportunities. Adv Drug Deliv Rev. 2013 Nov; 65 (13–14): 1731–47. doi: 10.1016/j.addr.2013.09.001.

6. Iyer A.K., Singh A., Ganta S., Amiji M.M. Role of integrated cancer nanomedicine in overcoming drug resistance. Adv Drug Deliv Rev. 2013 Nov; 65 (13–14): 1784–802. doi: 10.1016/j.addr.2013.07.012.

7. Gao B., Yeap S., Clements A., Balakrishnar B., Wong M., Gurney H. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. J Clin Oncol. 2012 Nov 10; 30 (32): 4017–25. doi: 10.1200/JCO.2012.43.5362.

8. Decosterd L.A., Widmer N., Zaman K., Cardoso E., Buclin T., Csajka C. Therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapy. Biomark Med. 2015; 9 (9): 887–93. doi: 10.2217/bmm.15.78.

9. Paci A., Veal G., Bardin C., Levêque D., Widmer N., Beijnen J., Astier A., Chatelut E. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part cytotoxics. Eur J Cancer. 2014 Aug; 50 (12): 2010–9. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.014.

10. Widmer N., Bardin C., Chatelut E., Paci A., Beijnen J., Levêque D., Veal G., Astier A. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two-targeted therapies. Eur J Cancer. 2014 Aug; 50 (12): 2020–36. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.015.

11. Belousov Ju.B., Gurevich K.G. Clinical pharmacokinetics. The practice of drugs dosing. M.: Litterra, 2005; 288 p. [in Russian]
12. Belousov Ju.B., Gurevich K.G. General and particular clinical pharmacokinetics. M.: Remedium, 2006; 807 p. [in Russian]
13. Belousov Ju.B., Leonova M.V., Belousov D.Ju., Vjalkov A.I., Vorob'ev P.A., Gracianskaja A.N., Gurevich K.G., Zubkov V.V., Katlinskij A.V., Moiseev S.V., Sokolov A.V. Basics of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy. M.: Bionika, 2002; 368 p. [in Russian]
14. Belousov Ju.B., Gurevich K.G., Strozhakov G.I. Therapeutic drug monitoring of antiviral drugs. Klinicheskaja farmakokinetika, 2004; 1: 47–49. [in Russian]
15. Zaborovskiy A.V., Gurevich K.G. Simulation of targeted transport for drug substances. Part I. A single administration. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 59–65. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-59-65. [in Russian]
16. Pjataev N.A., Gurevich K.G., Skopin P.I., Minaeva O.V. Targeted drug therapy in oncology. Medicina kriticheskikh sostojanij. 2010; 5: 3. [in Russian]
17. Berezov T.T., Jaglova N.V., Dmitrieva T.B., Zhirkov Ju.A., Chehonin V.P. The directional transport of drugs via liposomes. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2004; 5: 42–47. [in Russian]
18. Pjataev N.A., Gurevich K.G., Beljaev A.N., Minaeva O.V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of of antibacterial drugs in the directed transport in patients with severe pneumonia. Medicina kriticheskikh sostojanij. 2008; 3 (3): 11–17. [in Russian]
19. Zaborovskij A.V., Tararina L.A., Muljar A.G., Pjataev N.A., Gurevich K.G. Development of new antitumor drugs based on polymeric nanoparticles for the treatment of neoplasia. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah, 2016; 15 (3): 401–403. [in Russian]
20. Gurevich K.G. Effect of blood protein concentrations on drug-dosing regimes: practical guidance. Theor Biol Med Model. 2013 Mar 18; 10: 20. doi: 10.1186/1742-4682-10-20.
21. Barnard R., Gurevich K.G. In vitro bioassay as a predictor of in vivo response. Theor Biol Med Model. 2005 Feb 7; 2: 3.
22. Abel T.J., Ryken T., Lesniak M.S., Gabikian P. Gliadel for brain metastasis. Surg Neurol Int. 2013 May 2; 4 (Suppl 4): S289–93. doi: 10.4103/2152-7806.111305.
23. Xing W.K., Shao C., Qi Z.Y., Yang C., Wang Z. The role of Gliadel wafers in the treatment of newly diagnosed GBM: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2015 Jun 29; 9: 3341–8. doi: 10.2147/DDDT.S85943.
24. Namiki Y., Fuchigami T., Tada N., Kawamura R., Matsunuma S., Kitamoto Y., Nakagawa M. Nanomedicine for cancer: lipid-based nanostructures for drug delivery and monitoring. Acc Chem Res. 2011 Oct 18; 44 (10): 1080–93. doi: 10.1021/ar200011r.

Received 10.01.17

Accepted 1.02.17

ABOUT THE AUTHORS

Zaborovskiy Andrey V., MD, PhD, Associate Professor, Pharmacology Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia). E-mail: azabor@mail.ru. SPIN-code: 9592-2405.

Gurevich Konstantin G., MD, DSc, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia). E-mail: kgurevich@mail.ru. SPIN-code: 4344-3045.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Степанов И.В., Алтыбаев С.Р., Крахмаль Н.В., Рачковский К.В., Сорокин Д.А., Афанасьев С.Г., Вторушин С.В., Завьялова М.В. Особенности экспрессии EGFR при раке прямой кишки, связь с частотой метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 42–49. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-42-49

For citation: Stepanov I.V., Altybaev S.R., Krakhmal N.V., Rachkovsky K.V., Sorokin D.A., Afanasyev S.G., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V. EGFR expression in rectal cancer, relation to the frequency of lymph node metastasis. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 42–49. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-42-49

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ EGFR ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ, СВЯЗЬ С ЧАСТОТОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

И.В. Степанов^{1,2}, С.Р. Алтыбаев², Н.В. Крахмаль^{1,2}, К.В. Рачковский²,
Д.А. Сорокин¹, С.Г. Афанасьев¹, С.В. Вторушин^{1,2}, М.В. Завьялова^{1,2}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: i_v_stepanov@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,

г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Процессы жизнедеятельности раковых клеток во многом зависят от продукции ростовых факторов и их рецепторов. Одним из таковых является эпидермальный фактор роста (EGFR), представляющий собой тирозин-киназный рецептор, принадлежащий к семейству ErbB рецепторов мембран клеток. В норме связывание лигандов EGFR и трансформирующего фактора роста альфа (TGF α) индуцирует активацию рецепторов, что запускает еrk и PI3K сигнальные пути, контролирующие клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию и множество других процессов. Ряд исследований показал, что высокий уровень экспрессии EGFR наблюдается в 25–82 % случаев рака прямой кишки. Таким образом, экспрессия и мутация гена EGFR связаны с различными вариантами прогрессирования опухоли и неблагоприятным прогнозом при злокачественных новообразованиях различных локализаций. **Цель исследования** – изучить экспрессионные характеристики эпидермального фактора роста (EGFR) в опухолевой ткани и оценить их взаимосвязь с параметрами лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки. **Материал и методы.** Исследовался операционный материал, полученный от 149 больных с аденокарциномой прямой кишки T₁₋₄N₀₋₂M₀, которым проводилось лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ. Из них у 88 (59,1 %) пациентов выявлена позитивная экспрессия EGFR. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике. Диагноз устанавливался согласно классификации ВОЗ (2010). **Результаты.** При изучении экспрессионных параметров эпидермального фактора роста в опухолевых клетках на различной глубине инвазии оказалось, что позитивная экспрессия этого маркера отмечалась в случаях с наличием и отсутствием лимфогенных метастазов. Анализ экспрессии EGFR в различных структурах паренхиматозного компонента опухоли, расположенных в разных слоях стенки кишки, показал, что в солидных структурах слизистой оболочки позитивная экспрессия EGFR выявлялась чаще в случаях без лимфогенных метастазов. У пациентов с наличием лимфогенных метастазов процент экспрессии EGFR оказался ниже. Подобная картина наблюдалась в дискретных группах опухолевых клеток, находящихся в серозной оболочке прямой кишки. **Заключение.** Проведенное исследование показало наличие неоднородности экспрессионных характеристик эпидермального фактора роста в различных структурах опухоли, расположенных на разной глубине инвазии. Взаимосвязь параметров лимфогенного метастазирования с позитивной экспрессией EGFR свидетельствует о прогностической значимости данного маркера.

Ключевые слова: рак прямой кишки, экспрессия, рецептор, эпидермальный фактор роста, лимфогенное метастазирование.

Мультидисциплинарный подход в лечении рака прямой кишки (РПК) является наиболее оптимальным и позволяет предупредить прогрессирование злокачественного процесса [1–3]. Известно, что

процессы жизнедеятельности опухолевых клеток во многом зависят от продукции ростовых факторов и их рецепторов. Одним из таких наиболее существенных агентов является эпидермальный

фактор роста (EGFR), представляющий собой тирозин-киназный рецептор, принадлежащий к семейству ErbB-рецепторов мембран клеток. В норме связывание лигандов EGFR и трансформирующего фактора роста альфа (TGF α) индуцирует активацию рецепторов, что запускает ERK и PI3K сигнальные пути, контролирующие клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию, апоптоз путем фосфорилирования транскрипционного фактора p53 и пролиферацию эндотелиальных клеток при ангиогенезе [4–6]. В условиях опухолевого роста отмечается нарушение регуляции каскада сигнальных путей, вызываемое аномальной экспрессией EGFR клетками первичной опухоли, что приводит к удлинению срока жизни клеток и прогрессированию процесса [7]. Экспрессия и мутация гена *EGFR* связаны с различными вариантами прогрессирования опухоли и неблагоприятным прогнозом при различных злокачественных новообразованиях. Показано, что высокий уровень экспрессии EGFR наблюдается в 25–82 % случаев РПК [8]. Также имеются данные о связи экспрессии EGFR со степенью дифференцировки и глубиной инвазии опухоли: максимальная экспрессия данного маркера наблюдается при аденокарциноме низкой степени дифференцировки, а также при местнораспространенном РПК [9, 10].

Эффективность терапии РПК во многом обусловлена чувствительностью ткани первичной опухоли к химиолучевому воздействию. Неудовлетворительные результаты химиолучевой терапии РПК связывают с мутациями в гене *EGFR* [11]. Ряд авторов считает гиперэкспрессию EGFR при РПК неблагоприятным прогностическим фактором, так как у данной группы пациентов отмечалась низкая безрецидивная выживаемость [12, 13]. При гиперэкспрессии EGFR в случаях регрессии рака пищевода и желудка после неoadъювантной химиолучевой терапии (объем остаточной опухоли менее 10 %) отмечалось развитие ранних рецидивов [14]. При анализе выживаемости пациентов с аденокарциномой прямой кишки, получавших лечение моноклональными антителами, гиперэкспрессия EGFR выявлялась в случаях с позитивным и негативным исходом заболевания [15, 16]. У больных РПК с выраженным опухолевым ответом на неoadъювантную химиолучевую терапию в диагностических биоптатах были выявлены низкие уровни экспрессии EGFR [17]. Н. Yasuda et al. выявили прогностическую значимость экспрессии EGFR в группе больных, получавших предоперационную лучевую терапию, в сравнении с группой больных, которым она не проводилась [18]. Некоторые исследователи полагают, что для преодоления резистентности к специфической анти-EGFR терапии необходимо руководствоваться мутантным статусом ряда генов [19, 20]. Точечные мутации, обнаруженные в гене *KRAS*, оказались неблагоприятным фактором в от-

ношении эффективности терапии РПК некоторыми моноклональными антителами [21]. Однако наличие мутации в других генах дикого типа, таких как *BRAF*, *NRAS*, *PIK3CA*, не позволяет ограничиться применением каких-либо конкретных моноклональных антител в терапии РПК, поскольку прогрессирование злокачественной опухоли идет за счет активации целого комплекса сигнальных путей [22]. Таким образом, исследование экспрессии EGFR у больных с РПК является крайне актуальным, поскольку этот молекулярно-биологический маркер имеет связь с прогнозом заболевания. Кроме того, данные литературы неоднозначны и противоречивы, что требует глубокого анализа взаимосвязи экспрессионных характеристик маркера с различными вариантами прогрессирования опухолевого процесса.

Цель исследования – изучить особенности экспрессии EGFR при раке прямой кишки и сопоставить их с частотой метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Материал и методы

Исследовался операционный материал, полученный от 149 больных раком прямой кишки T₁₋₄N₀₋₂M₀, которым проводилось лечение в торако-абдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ с 1999 по 2015 г. В окончательный анализ включены 88 (59,1 %) пациентов РПК, у которых была выявлена позитивная экспрессия EGFR. Средний возраст пациентов – 58,2 ± 10,1 года, из них 51 (58 %) мужчина и 37 (42 %) женщин. Всем больным выполнено оперативное вмешательство в радикальном объеме, которое в 28 (31,8 %) случаях предвзялось неoadъювантной химиолучевой терапией по методике, принятой в клинике [23]. Морфологическому исследованию подвергалась ткань первичной опухоли. Материал фиксировался в 10–12 % растворе нейтрального формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа «Carl Zeiss Axio Lab.A1». Гистологический тип рака устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (2010). Включались только случаи с аденокарциномой прямой кишки.

В паренхиматозном компоненте опухоли на разной глубине инвазии: в слизистой оболочке, подслизистом и мышечном слоях, а также в серозной оболочке выделяли железистоподобные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток. Иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике. Использовались антитела Anti-EGFR antibody [EP38Y] ab52894 Abcam (кроличьи моноклональные 1:100). В цитоплазме клеток железистоподобных, солидных структур и в группах опухолевых клеток,

располагающихся на разной глубине инвазии (в слизистой оболочке, подслизистом и мышечном слоях, а также в серозной оболочке), оценивались наличие, интенсивность и процент экспрессии исследуемого маркера (рис. 1). Интенсивность экспрессии учитывалась по трехбалльной системе: 1 балл – слабая, 2 балла – умеренная, 3 балла – выраженная. Процент опухолевых клеток с позитивной экспрессией маркера EGFR рассчитывался в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении $\times 400$. Фотографирование гистологических и иммуногистохимических препаратов осуществлялось с использованием гистосканера MIRAX MIDI фирмы «Zeiss». Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 10». Применялись дисперсионный анализ и критерий χ^2 . Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией к различиям при $p < 0,1$.

Результаты

Выявлено, что позитивная экспрессия маркера EGFR у пациентов с раком прямой кишки чаще наблюдалась в клетках железистоподобных структур новообразования, в то же время в солидных структурах и дискретно расположенных группах клеток экспрессия данного молекулярно-биологического

маркера была ниже. Следует отметить, что данная закономерность наблюдалась при анализе частоты экспрессии EGFR на всех уровнях инвазии опухоли в стенку кишки. Также нами была отмечена связь частоты экспрессии EGFR с глубиной инвазии опухоли в стенку прямой кишки. В серозной оболочке позитивная экспрессия EGFR в железистоподобных, солидных структурах и в дискретных группах опухолевых клеток наблюдалась реже по сравнению с подслизистым и мышечным слоями (табл. 1).

При этом не выявлено различий в интенсивности экспрессии EGFR в зависимости от морфологического типа опухолевых структур и глубины инвазии опухоли в стенку кишки. Уровень экспрессии EGFR был ниже в группах опухолевых клеток в сравнении с таковым в железистоподобных структурах. В солидных структурах и в группах опухолевых клеток более низкий уровень экспрессии отмечался в серозной оболочке по сравнению со значениями экспрессии EGFR в слизистой оболочке и подслизистом слое (табл. 2).

Позитивная экспрессия EGFR в солидных структурах, располагающихся в слизистой оболочке и в дискретных группах опухолевых клеток, располагающихся в серозной оболочке, наблюдалась чаще в случаях с метастатическим поражением

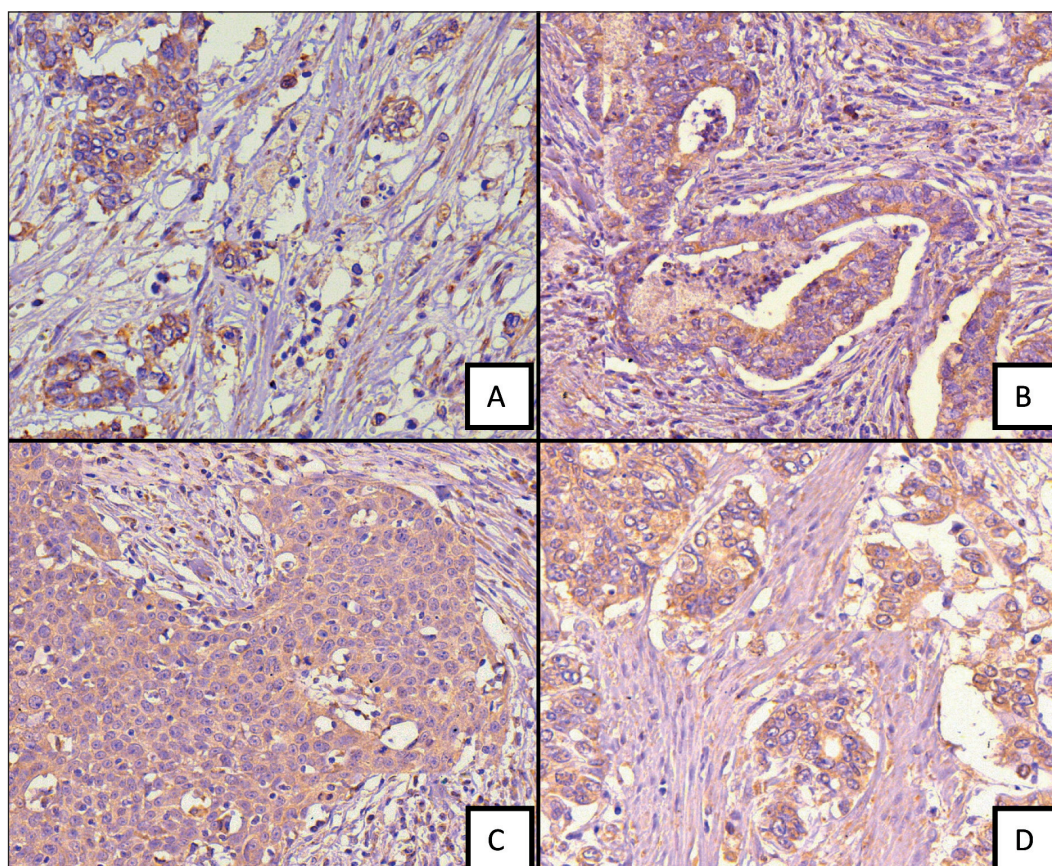


Рис. 1. Микрофото. А – экспрессия EGFR в группах опухолевых клеток, $\times 400$. В – экспрессия EGFR в железистоподобных структурах, $\times 400$. С – экспрессия EGFR в солидных структурах, $\times 400$. D – экспрессия EGFR в различных типах опухолевых структур: солидных, группах клеток, железистоподобных, $\times 600$

Таблица 1

Наличие экспрессии EGFR в разных структурах опухоли при раке прямой кишки

Глубина инвазии		Наличие экспрессии EGFR		
		Железистоподобные структуры а	Солидные структуры б	Группы клеток в
Слизистая оболочка	1	48/88 (54 %) $p_6=0,0000$ $p_8=0,0000$ 67/88 (76 %) $p_1=0,001$	4/88 (4,5 %)	6/88 (6,8 %)
Подслизистый слой	2	$p_3=0,01$ $p_4=0,0000$ $p_6=0,0000$ $p_8=0,0000$ 54/88 (61 %)	10/88 (11 %) $p_1=0,03$ $p_4=0,02$	24/88 (27 %) $p_1=0,0003$ $p_4=0,0003$
Мышечный слой	3	$p_6=0,0000$ $p_8=0,0000$ 8/88 (9 %) $p_1=0,0000$	10/88 (11 %)	19/88 (21 %)
Серозная оболочка	4	$p_2=0,0000$ $p_3=0,0000$ $p_6=0,04$	3/88 (3,4 %) $p_2=0,02$ $p_4=0,02$	6/88 (6,8 %) $p_2=0,004$ $p_4=0,004$

Таблица 2

Экспрессия EGFR в разных структурах опухоли при раке прямой кишки

Глубина инвазии		Экспрессия EGFR		
		Железистоподобные структуры а	Солидные структуры б	Группы клеток в
Слизистая оболочка	1	59,4 ± 29,0 % (n=48)	54,5 ± 9,6 % (n=4)	62,8 ± 28,9 % (n=6)
Подслизистый слой	2	59,3 ± 26,2 % (n=67)	55,3 ± 26,2 % (n=10)	42,5 ± 27,1 % (n=24) $p_a=0,004$
Мышечный слой	3	52,3 ± 29,3 % (n=54)	43,8 ± 28,3 % (n=10)	36,2 ± 27,7 % (n=19) $p_a=0,02$
Серозная оболочка	4	62,1 ± 35,1 % (n=8)	17,0 ± 5,2 % (n=3) $p_1=0,0009$ $p_2=0,02$	19,0 ± 8,1 % (n=6) $p_a=0,03$ $p_6=0,006$ $p_1=0,0025$ $p_2=0,02$

Таблица 3

Экспрессия EGFR при раке прямой кишки в зависимости от частоты лимфогенного метастазирования

Глубина инвазии	Наличие экспрессии EGFR, количество больных					
	Железистоподобные структуры		Солидные структуры		Группы клеток	
	N ₀	N ₊	N ₀	N ₊	N ₀	N ₊
Слизистая оболочка	31/62 (50 %)	17/26 (65 %)	1/62 (1,6 %)	3/26 (11,5 %)	3/62 (4,8 %)	3/26 (11,5 %)
			$\chi^2=4,1$; $p=0,04$			
Подслизистый слой	46/62 (74 %)	21/26 (81 %)	6/62 (9,7 %)	4/26 (15 %)	16/62 (26 %)	8/26 (31 %)
Мышечный слой	35/62 (56 %)	19/26 (73 %)	6/62 (9,7 %)	5/26 (19 %)	12/62 (19 %)	7/26 (27 %)
Серозная оболочка	5/62 (8 %)	3/26 (11,5 %)	2/62 (3 %)	1/26 (3,8 %)	2/62 (3 %)	4/26 (15 %)
					$\chi^2=4,2$; $p=0,03$	

Таблица 4

Интенсивность экспрессии EGFR при раке прямой кишки в зависимости от частоты лимфогенного метастазирования

Глубина инвазии	Интенсивность экспрессии EGFR					
	Железистоподобные структуры		Солидные структуры		Группы клеток	
	N ₀	N ₊	N ₀	N ₊	N ₀	N ₊
Слизистая оболочка	1,2 ± 0,4 (n=31)	1,3 ± 0,4 (n=17)	1,0 (n=1)	1,0 ± 0,0 (n=3)	1,3 ± 0,5 (n=3)	1,3 ± 0,5 (n=1)
Подслизистый слой	1,2 ± 0,4 (n=46)	1,3 ± 0,4 (n=21)	1,2 ± 0,4 (n=6)	1,0 ± 0,0 (n=4)	1,3 ± 0,4 (n=16)	1,1 ± 0,3 (n=7)
Мышечный слой	1,1 ± 0,3 (n=35)	1,2 ± 0,4 (n=19)	1,2 ± 0,4 (n=5)	1,0 ± 0,0 (n=5)	1,3 ± 0,4 (n=31)	1,1 ± 0,3 (n=17)
Серозная оболочка	1,0 ± 0,0 (n=4)	1,3 ± 0,5 (n=3)	1,0 ± 0,0 (n=2)	1,0 (n=1)	1,0 ± 0,0 (n=2)	1,0 ± 0,0 (n=4)

Таблица 5

Экспрессия EGFR при раке прямой кишки в зависимости от частоты лимфогенного метастазирования

Глубина инвазии	Экспрессия EGFR					
	Железистоподобные структуры		Солидные структуры		Группы клеток	
	N ₀	N ₊	N ₀	N ₊	N ₀	N ₊
Слизистая оболочка	61,1 ± 29,4 % (n=31)	55,1 ± 28,8 % (n=18)	58,0 % (n=1)	53,3 ± 11,5 % (n=3)	79,3 ± 4,1 % (n=3)	50,5 ± 34,4 % (n=4)
Подслизистый слой	58,4 ± 27,8 % (n=46)	61,2 ± 23,0 % (n=21)	58,8 ± 23,1 % (n=6)	50,0 ± 33,3 % (n=4)	41,3 ± 29,7 % (n=16)	45,8 ± 20,8 % (n=6)
Мышечный слой	54,0 ± 30,0 % (n=35)	48,8 ± 28,1 % (n=18)	58,6 ± 29,4 % (n=5)	29,0 ± 19,2 % (n=5)	35,5 ± 32,0 % (n=12)	37,4 ± 20,3 % (n=7)
Серозная оболочка	71,5 ± 43,7 % (n=4)	49,6 ± 20,5 % (n=3)	17,0 ± 0,0 % (n=2)	15,0 % (n=1)	21,0 ± 3,4 % (n=2)	19,0 ± 8,1 % (n=4)

регионарных лимфоузлов (табл. 3). С интенсивностью и процентом экспрессии EGFR в клетках разных структур новообразования лимфогенное метастазирование связано не было (табл. 4, 5).

Заключение

В результате исследования выявлены особенности экспрессии эпидермального фактора роста EGFR при раке прямой кишки и их взаимосвязь с лимфогенным метастазированием. Полученные результаты можно объяснить тем, что угнетение экспрессии EGFR в опухолевых клетках связано со снижением дифференцировки и прогрессированием рака прямой кишки. Об этом свидетельствует выявленная закономерность сохранения высокого уровня экспрессии изучаемого маркера в высокодифференцированных опухолевых структурах, таких как железистоподобные, расположенных на разной глубине инвазии. В пользу дедифференцировки опухоли, а, следовательно, и более агрессивного течения заболевания свидетельствует снижение уровня экспрессии EGFR во всех морфологических типах структур по мере нарастания глубины инвазии, при этом в серозной оболочке прямой кишки наблюдались самые низкие показатели экспрессии этого фактора. Также в наиболее

низкодифференцированных структурах опухоли, таких как солидные и дискретные группы опухолевых клеток, было обнаружено стойкое снижение уровня экспрессии EGFR, что, вероятно, связано с нарушением баланса сигнальных путей, ответственных за дифференцировку клеток. Кроме того, исследуемый маркер был связан с таким вариантом прогрессирования опухоли, как лимфогенное метастазирование. Так, позитивная экспрессия EGFR, выявленная в низкодифференцированных солидных структурах, расположенных в слизистой оболочке и в дискретных группах опухолевых клеток, расположенных в серозной оболочке, наблюдалась чаще в случаях с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Подобные изменения свидетельствуют о том, что гиперэкспрессия EGFR может быть ассоциирована с прогрессированием опухоли и неблагоприятным прогнозом. Результаты проведенного исследования отчетливо демонстрируют нарушение экспрессии эпидермального фактора роста в агрессивно протекающих опухолях с низкой степенью дифференцировки, в большинстве которых преобладают такие морфологические структуры, как солидные и дискретные группы опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корытова Л.И. Непосредственные результаты комбинированной терапии местных рецидивов рака прямой кишки. Вопросы онкологии. 2015; 61 (1): 52–56.
2. Lescut N., Lepinoy A., Schipman B., Cerda T., Guimas V., Bednarek C., Bosset J.F. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: experience from one centre. Cancer Radiother. 2015; 19 (2): 98–105. doi: 10.1016/j.canrad.2014.11.011.
3. Бердов Б.А. Комбинированное лечение больных с местнораспространенным раком прямой кишки. Вопросы онкологии. 2014; 4: 497–503.
4. Han W., Lo H.W. Landscape of EGFR signaling network in human cancers: biology and herapeutic response in relation to receptor subcellular locations. Cancer Lett. 2012 May 28; 318 (2): 124–34. doi: 10.1016/j.canlet.2012.01.011.
5. Minder P., Zajac E., Quigley J.P., Deryugina E.I. EGFR Regulates the Development and Microarchitecture of Intratumoral Angiogenic Vasculature Capable of Sustaining Cancer Cell Intravasation. Neoplasia. 2015 Aug; 17 (8): 634–49. doi: 10.1016/j.neo.2015.08.002.
6. Citri A., Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006 Jul; 7 (7): 505–16.
7. Van Emburgh B.O., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F., Siena S., Bardelli A. Acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer. Mol Oncol. 2014 Sep 12; 8 (6): 1084–94. doi: 10.1016/j.molonc.2014.05.003.
8. Jeong W.J., Cha P.H., Choi K.Y. Strategies to overcome resistance to epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy in metastatic colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2014 Aug 7; 20 (29): 9862–71. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9862.
9. Rego R.L., Foster N.R., Smyrk T.C., Le M., O'Connell M.J., Sargent D.J., Windschitl H., Sinicrope F.A. Prognostic effect of activated EGFR expression in human colon carcinomas: comparison with EGFR status. Br J Cancer. 2010 Jan 5; 102 (1): 165–72. doi: 10.1038/sj.bjc.6605473.
10. Giralt J., de las Heras M., Cerezo L., Eraso A., Hermosilla E., Velez D., Benavente S. The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis. Radiother Oncol. 2005 Feb; 74 (2): 101–8.
11. Ohashi K., Maruyka Y.E., Michor F., Pao W. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Disease. J Clin Oncol. 2013 Mar 10; 31 (8): 1070–80. doi: 10.1200/JCO.2012.43.3912.
12. Richter I., Dvořák J., Urbanec M., Bluml A., Čermáková E., Bartoš J., Petera J. The prognostic significance of tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) expression change after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. Contemp Oncol (Pozn). 2015; 19 (1): 48–53. doi: 10.5114/wo.2015.50013.
13. Du C., Zhao J., Xue W., Dou F., Gu J. Prognostic value of microsatellite instability in sporadic locally advanced rectal cancer following neoadjuvant radiotherapy. Histopathology. 2013 Apr; 62 (5): 723–30. doi: 10.1111/his.12069.
14. McCollum A.D., Kocs D.M., Chadha P., Monticelli M.A., Boyd T.E., Fain J.D., Thummala A. Randomized phase II trial of preoperative chemoradiotherapy with or without cetuximab in locally advanced rectal adenocarcinoma. J. Clin. Oncol. 2014; 32 (suppl 3): abstr 537.
15. Ott K., Blank S., Becker K., Langer R., Weichert W., Roth W., Sasic L., Stange A., Jäger D., Büchler M., Siewert J.R., Lordick F. Factors predicting prognosis and recurrence in patients with esophago-gastric adenocarcinoma and histopathological response with less than 10% residual tumor. Langenbecks Arch Surg. 2013 Feb; 398 (2): 239–49. doi: 10.1007/s00423-012-1039-0.
16. Kim S.Y., Shim E.K., Yeo H.Y., Baek J.Y., Hong Y.S., Kim D.Y., Kim T.W., Kim J.H., Im S.A., Jung K.H., Chang H.J. KRAS mutation status and clinical outcome of preoperative chemoradiation with cetuximab in locally advanced rectal cancer: a pooled analysis of 2 phase II trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Jan 1; 85 (1): 201–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.048.
17. Kurt A., Yanar F., Asoglu O., Balik E., Olgac V., Karanlik H., Kucuk S.T., Ademoglu E., Yegen G., Bugra D. Low Mmp 9 and VEGF levels predict good oncologic outcome in mid and low rectal cancer patients with neoadjuvant Chemoradiation. BMC Clin Pathol. 2012 Dec 31; 12: 27. doi: 10.1186/1472-6890-12-27.
18. Yasuda H., Tanaka K., Saigusa S., Toiyama Y., Koike Y., Okugawa Y., Kusunoki M. Elevated CD133, but not VEGF or EGFR, as a predictive marker of distant recurrence after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. Oncol Rep. 2009 Oct; 22 (4): 709–17.
19. Hainsworth J.D., Waterhouse D.M., Penley W.C., Shipley D.L., Thompson D.S., Webb C.D., Anthony Greco F. Sorafenib and everolimus in advanced clear cell renal carcinoma: a phase I/II trial of the SCRI Oncology Research Consortium. Cancer Invest. 2013 Jun; 31 (5): 323–9. doi: 10.3109/07357907.2013.789900.
20. Ng K., Tabernero J., Hwang J., Bajetta E., Sharma S., Del Prete S.A., Arrowsmith E.R., Ryan D.P., Sedova M., Jin J., Malek K., Fuchs C.S. Phase II study of everolimus in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma previously treated with bevacizumab-, fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based regimens. Clin Cancer Res. 2013; 19: 3987–3995.
21. Bardelli A., Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010 Mar 1; 28 (7): 1254–61. doi: 10.1200/JCO.2009.24.6116.
22. Van Cutsem E., Köhne C.H., Láng I., Folprecht G., Nowacki M.P., Cascinu S., Shchepotin I., Maurel J., Cunningham D., Tejpar S., Schlichling M., Zube A., Celik I., Rougier P., Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol. 2011 May 20; 29 (15): 2011–9. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5091.
23. Усова А.В., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Возможности МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения рака прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2012; 5: 74–80.

Поступила 5.02.17

Принята в печать 20.03.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Степанов Иван Вадимович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; врач-патологоанатом, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: i_v_stepanov@mail.ru. SPIN-код: 5930-3160.

Алтыбаев Сельвер Рафаэльевич, очный аспирант кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: selver_altibaev@mail.ru.

Крахмаль Надежда Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; врач-патологоанатом, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-код: 1543-6546.

Рачковский Кирилл Владимирович, очный аспирант кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: kirillvr@yandex.ru. SPIN-код: 6814-7094.

Сорокин Дмитрий Александрович, аспирант торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Dmitrii1110@mail.ru.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9206-3037.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский

институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

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

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

EGFR EXPRESSION IN RECTAL CANCER, RELATION TO THE FREQUENCY OF LYMPH NODE METASTASIS

**I.V. Stepanov^{1,2}, S.R. Altybaev², N.V. Krakhmal^{1,2}, K.V. Rachkovsky²,
D.A. Sorokin¹, S.G. Afanasyev¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, M.V. Zavyalova^{1,2}**

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

5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: i_v_stepanov@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

The processes of vital activity of cancer cells mainly depend on the production of growth factors and their receptors. The epidermal growth factor receptor (EGFR) is a member of the ErbB family of receptor tyrosine kinases. Normally, binding of EGFR ligands and transforming growth factor alpha (TGFα) induces receptor activation, which triggers erk and PI3K signaling pathways that control cell proliferation, migration, invasion and many other processes. A number of studies have shown that a high percentage of EGFR expression is observed in 25–82 % of cases with rectal cancer. Thus, the expression and mutation of the EGFR gene is associated with various variants of tumor progression and an unfavorable prognosis for malignant tumors of various localizations. **The purpose of the study** was to investigate the EGFR expression in cancer tissue and evaluate the relationship between EGFR expression and parameters of lymphogenous metastasis in patients with rectal cancer. **Material and methods.** Surgical specimens of 149 patients with stage T₁₋₄N₀₋₂M₀ rectal adenocarcinoma, who were treated at the Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, were studied using histological and immunohistochemical analyses. Positive EGFR expression was found in 88 (59.1 %) patients. Diagnosis was made according to WHO classification (2010). **Results.** When studying the EGFR expression in tumor cells on different depth of invasion, it was found that the positive expression of this marker was observed in cases with and without lymph node metastases. The analysis of the EGFR expression in various structures of the parenchymatous component of the tumor located in different layers of the intestinal wall showed that in the solid structures of the mucosa, the positive expression of EGFR was detected more often in cases without lymph node metastases. In patients with lymph node metastases, the percentage of the EGFR expression was lower. A similar pattern was observed in discrete groups of tumor cells. **Conclusion.** The study showed the presence of heterogeneity of the expression characteristics of the epidermal growth factor in various tumor structures located at different depths of infestation. The relationship between the parameters of lymphogenous metastasis and the positive EGFR expression indicates the prognostic significance of this marker.

Key words: rectal cancer, expression, receptor, epidermal growth factor, lymphnodes metastasis.

REFERENCES

1. Korytova L.I. Short-term results of combination therapy for locally recurrent rectal cancer. *Problems in oncology*. 2015; 61 (1): 52–56. [in Russian]
2. Lescut N., Lepinoy A., Schipman B., Cerda T., Guimas V., Bednarek C., Bosset J.F. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: experience from one centre. *Cancer Radiother*. 2015; 19 (2): 98–105. doi: 10.1016/j.canrad.2014.11.011.
3. Berdov B.A. Multimodality treatment of patients with locally advanced rectal cancer. *Problems in oncology*. 2014; 4: 497–503. [in Russian]
4. Han W., Lo H.W. Landscape of EGFR signaling network in human cancers: biology and herapeutic response in relation to receptor subcellular locations. *Cancer Lett*. 2012 May 28; 318 (2): 124–34. doi: 10.1016/j.canlet.2012.01.011.
5. Minder P., Zajac E., Quigley J.P., Deryugina E.I. EGFR Regulates the Development and Microarchitecture of Intratumoral Angiogenic Vasculature Capable of Sustaining Cancer Cell Intravasation. *Neoplasia*. 2015 Aug; 17 (8): 634–49. doi: 10.1016/j.neo.2015.08.002.
6. Citri A., Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006 Jul; 7 (7): 505–16.
7. Van Emburgh B.O., Sartore-Bianchi A., Di Nicolantonio F., Siena S., Bardelli A. Acquired resistance to EGFR-targeted therapies in colorectal cancer. *Mol Oncol*. 2014 Sep 12; 8 (6): 1084–94. doi: 10.1016/j.molonc.2014.05.003.
8. Jeong W.J., Cha P.H., Choi K.Y. Strategies to overcome resistance to epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 7; 20 (29): 9862–71. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9862.

9. Rego R.L., Foster N.R., Smyrk T.C., Le M., O'Connell M.J., Sargent D.J., Windschitl H., Sinicrope F.A. Prognostic effect of activated EGFR expression in human colon carcinomas: comparison with EGFR status. *Br J Cancer*. 2010 Jan 5; 102 (1): 165–72. doi: 10.1038/sj.bjc.6605473.
10. Giralt J., de las Heras M., Cerezo L., Eraso A., Hermosilla E., Velez D., Benavente S. The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis. *Radiation Oncol*. 2005 Feb; 74 (2): 101–8.
11. Ohashi K., Maruyka Y.E., Michor F., Pao W. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Disease. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 10; 31 (8): 1070–80. doi: 10.1200/JCO.2012.43.3912.
12. Richter I., Dvořák J., Urbanec M., Bluml A., Čermáková E., Bartoš J., Petera J. The prognostic significance of tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) expression change after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015; 19 (1): 48–53. doi: 10.5114/wo.2015.50013.
13. Du C., Zhao J., Xue W., Dou F., Gu J. Prognostic value of microsatellite instability in sporadic locally advanced rectal cancer following neoadjuvant radiotherapy. *Histopathology*. 2013 Apr; 62 (5): 723–30. doi: 10.1111/his.12069.
14. McCollum A.D., Kocs D.M., Chadha P., Monticelli M.A., Boyd T.E., Fain J.D., Thummala A. Randomized phase II trial of preoperative chemoradiotherapy with or without cetuximab in locally advanced rectal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2014; 32 (suppl 3): abstr 537.
15. Ott K., Blank S., Becker K., Langer R., Weichert W., Roth W., Sasic L., Stange A., Jäger D., Büchler M., Siewert J.R., Lordick F. Factors predicting prognosis and recurrence in patients with esophago-gastric adenocarcinoma and histopathological response with less than 10% residual tumor. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Feb; 398 (2): 239–49. doi: 10.1007/s00423-012-1039-0.
16. Kim S.Y., Shim E.K., Yeo H.Y., Baek J.Y., Hong Y.S., Kim D.Y., Kim T.W., Kim J.H., Im S.A., Jung K.H., Chang H.J. KRAS mutation status and clinical outcome of preoperative chemoradiation with cetuximab in locally advanced rectal cancer: a pooled analysis of 2 phase II trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan 1; 85 (1): 201–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.048.
17. Kurt A., Yanar F., Asoglu O., Balik E., Olgac V., Karanlık H., Kucuk S.T., Ademoglu E., Yegen G., Bugra D. Low Mmp 9 and VEGF levels predict good oncologic outcome in mid and low rectal cancer patients with neoadjuvant Chemoradiation. *BMC Clin Pathol*. 2012 Dec 31; 12: 27. doi: 10.1186/1472-6890-12-27.
18. Yasuda H., Tanaka K., Saigusa S., Toiyama Y., Koike Y., Okugawa Y., Kusunoki M. Elevated CD133, but not VEGF or EGFR, as a predictive marker of distant recurrence after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *Oncol Rep*. 2009 Oct; 22 (4): 709–17.
19. Hainsworth J.D., Waterhouse D.M., Penley W.C., Shipley D.L., Thompson D.S., Webb C.D., Anthony Greco F. Sorafenib and everolimus in advanced clear cell renal carcinoma: a phase I/II trial of the SCRI Oncology Research Consortium. *Cancer Invest*. 2013 Jun; 31 (5): 323–9. doi: 10.3109/07357907.2013.789900.
20. Ng K., Tabernero J., Hwang J., Bajetta E., Sharma S., Del Prete S.A., Arrowsmith E.R., Ryan D.P., Sedova M., Jin J., Malek K., Fuchs C.S. Phase II study of everolimus in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma previously treated with bevacizumab-, fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based regimens. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 3987–3995.
21. Bardelli A., Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1; 28 (7): 1254–61. doi: 10.1200/JCO.2009.24.6116.
22. Van Cutsem E., Köhne C.H., Láng I., Folprecht G., Nowacki M.P., Cascinu S., Shchepotin I., Maurel J., Cunningham D., Tejpar S., Schlich-ting M., Zube A., Celik I., Rougier P., Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20; 29 (15): 2011–9. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5091.
23. Usova A.V., Frolova I.G., Afanasyev S.G., Tarasova A.S. Potential role of magnetic resonance imaging in diagnosis and assessment of treatment response in patients with rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012; 5: 74–80. [in Russian]

Received 5.02.17
Accepted 20.03.17

ABOUT THE AUTHORS

Stepanov Ivan V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University; pathologist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: i_v_stepanov@mail.ru. SPIN-код: 5930-3160.

Altybaev Selver R., postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: selver_altybaev@mail.ru.

Krakhmal Nadezhda V., MD, PhD, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University; pathologist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-код: 1543-6546.

Rachkovsky Kirill V., postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: kirillvr@yandex.ru. SPIN-код: 6814-7094.

Sorokin Dmitry A., Postgraduate, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: Dmitrii1110@mail.ru.

Afanasyev Sergey G., MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9206-3037.

Vtorushin Sergey V., MD, DSc, Professor, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University; Leading Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: vtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2442-4720.

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

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Марковский А.В., Страбмовская Н.Н., Терешков П.П. Молекулярно-генетические и сывороточные маркеры нарушений фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 50–55. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-50-55
For citation: Markovsky A.V., Strambovskaya N.N., Tereshkov P.P. Molecular-genetic and serum markers of folate metabolism deficiency in patients with proliferative breast disease and breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 50–55. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-50-55

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЙ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Марковский, Н.Н. Страбмовская, П.П. Терешков

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, Россия
672090, г. Чита, ул. Горького, 39А, e-mail: pochta@chitgma.ru

Аннотация

Цель исследования – изучить взаимосвязь уровня гомоцистеина, цистеина и глутатиона в сыворотке крови с носительством отдельных SNP (single nucleotide polymorphism) генов системы фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы. **Материал и методы.** Обследовано 112 пациенток, страдающих пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы в Забайкалье. В группу контроля вошли 144 женщины, не имеющие онкологических заболеваний. В сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии оценивали уровень гомоцистеина, цистеина и глутатиона. Генотипирование для выявления полиморфизма *MTHFR*(C677T), *MTHFR*(A1298C), *MTR*(A2756G), *MTRR*(A66G) проводилось методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. **Результаты.** В ходе молекулярно-генетического тестирования у больных с пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы ассоциации болезни с носительством генетического полиморфизма *MTHFR*(C677T), *MTHFR*(A1298C), *MTR*(A2756G), *MTRR*(A66G) не выявлено, однако в отличие от контрольной группы в сыворотке крови определено увеличение концентрации гомоцистеина и глутатиона.

Ключевые слова: пролиферативные заболевания и рак молочной железы, генетический полиморфизм, предрасположенность, концентрация тиолов.

В последние годы среди известных причин рака молочной железы (РМЖ) (генетические, эндокринные, иммунные, инфекционные) большое значение придается наследственным и приобретённым факторам, приводящим к нарушению метаболизма фолиевой кислоты. Ряд исследований [1, 2] показал, что РМЖ может являться следствием ферментопатии фолатного цикла, приводящей к дефициту метильных групп и к изменению концентрации гомоцистеина (ГЦ) и других аминотиолов в крови. Ключевой фермент фолатного цикла – *MTHFR* [MIM 236250] – переводит фолиевую кислоту в ее активную форму 5-метилтетрагидрофолат. Фермент *MTRR* [MIM 602568] участвует в восстановлении активности *MTR* [MIM 156570] – фермента, непосредственно осуществляющего метилирование гомоцистеина. Полиморфные варианты генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*, обуславливая различную функциональную активность белковых продуктов, влияют на рост уровня ГЦ в крови [3].

Гомоцистеин может влиять на регуляцию активности многих генов, среди которых есть выполняющие провоспалительные и проапоптозные функции, а также на развитие ряда злокачественных опухолей [1, 2, 4, 5], а латентные нарушения обмена ГЦ встречаются почти у 50 % обследуемых с нормальным уровнем и чаще отмечаются у наиболее клинически тяжелых больных. Дисбаланс, вызванный метаболитами метионинового цикла, может повлиять на уровень метилирования ДНК в клетках, что определяется еще до появления их злокачественного фенотипа [4]. Таким образом, комплексное исследование генов фолатного обмена может повысить точность выработки прогностических критериев доброкачественных и злокачественных образований молочной железы [6, 7], а коррекция эпигенетических нарушений атипичных клеток является перспективным направлением борьбы со злокачественными новообразованиями.

Цель исследования – изучить ассоциацию носительства полиморфизма генов белков фолатного

цикла с развитием болезни, а также с уровнем гомоцистеина, цистеина и глутатиона в сыворотке крови у больных пролиферативными заболеваниями молочной железы в Забайкалье.

Материал и методы

В исследование вошли 35 больных с пролиферативными заболеваниями молочной железы (ПЗМЖ) – фиброаденомой, фиброзно-кистозной мастопатией – и 77 пациенток с РМЖ, в возрасте 46–66 лет. Диагноз подтвержден гистологически. Контрольную группу составили 144 здоровые женщины Забайкальского края в возрасте 31–50 лет, не имеющие на момент исследования онкологической патологии. Все участницы исследования подписывали информированное согласие. Протокол исследования № 69 одобрен ЛЭК при ФГБОУ ВО ЧГМА от 24 декабря 2014 г.

Определение в сыворотке крови цистеина (Cys), гомоцистеина, глутатиона (GSH) осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [8]. Экстракцию ДНК из лейкоцитов цельной периферической крови проводили посредством комплекта реагентов «ДНК-Экспресс Кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия), согласно инструкции производителя. Генотипирование проводилось с использованием набора «Генетика Метаболизма Фолатов» для выявления полиморфизма *MTHFR*(C677T), *MTHFR*(A1298C), *MTR*(A2756G), *MTRR*(A66G) (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва) методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор ДТ-96 (ООО «ДНК-Технология», Россия)).

Статистический анализ данных проведен с помощью Ms Excel 10.0, Statistica 6.0. Для оценки соответствия распределений наблюдаемых генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей между исследуемыми группами использовали критерий χ^2 .

Для оценки аддитивного эффекта изучаемых аллелей нами была предложена модель генетического индекса с переводом носительства отдельных аллеломорфов в количественный признак, характеризующий увеличение рискованного эффекта на фоне увеличения количества минорных аллелей: гомозиготам по «нормальному» (дикому) аллелю присваивали 1 балл, гетерозиготам – 2 балла, гомозиготам по минорному аллелю – 3 балла. Затем для каждого человека суммировали баллы всех исследованных генотипов и определяли среднюю величину (М). Проверка характера распределения значений в выборке проводилась с помощью теста Shapiro – Wilk's. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа Спирмена (R). Статистическую значимость различий количественных признаков определяли по критерию

Манна – Уитни. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде Me [P25–P75].

Результаты и обсуждение

Фолатный обмен – важный поставщик одноуглеродных фрагментов для жизненно важных клеточных процессов (регенерации метионина, биосинтеза пуриновых нуклеотидов). Нарушение метаболизма производных фолиевой кислоты вследствие недостаточной продукции S-аденозилгомоцистеина (SAM) в клетке способствует гипометилированию ДНК, что вызывает нарушение хромосомной сегрегации и аномальную генную экспрессию. Данные процессы могут лежать в основе канцерогенеза, и, следовательно, гены белков фолатного цикла могут быть рассмотрены в качестве генов-кандидатов, участвующих в развитии онкологических заболеваний [9, 10].

В результате исследования полиморфизма генов белков фолатного цикла нами обнаружены все возможные мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением закону Харди – Вайнберга (табл. 1). Частоты генотипов и аллелей генов *MTHFR*(C677T), *MTHFR*(A1298C), *MTR*(A2756G), *MTRR*(A66G) не отличались в группах сравнения (в двух клинических и контрольной группе).

Учитывая, что суммарный эффект полиморфизмов разных генов фолатного цикла может значительно влиять на развитие патологического процесса, была проведена оценка всех исследуемых групп по генетическому индексу (табл. 2). Так, средняя сумма баллов у больных РМЖ и ПЗМЖ практически не отличалась от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). То есть для изучаемых заболеваний молочной железы аддитивный эффект исследуемых дефектов генов белков фолатного обмена отсутствует.

Однако нами отмечено, что среди 112 больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы в геноме довольно часто встречаются определенные сочетания аллельных вариантов: *MTHFR*677T × *MTHFR*1298C × *MTR*2756A × *MTRR*66A - у 2 и *MTHFR*677T × *MTHFR*1298A × *MTR*2756G × *MTRR*66A у 4 исследуемых. Среди 144 здоровых женщин такие аллельные комбинации нами выявлены не были.

Было проведено исследование содержания ГЦ, цистеина и глутатиона в сыворотке крови у больных с ПЗМЖ и РМЖ (табл. 3). Уровень общего ГЦ у больных РМЖ и ПЗМЖ ($p < 0,05$) был выше, чем у практически здоровых лиц, что, вероятно, связано с нарушением метаболизма метионина в злокачественных клетках, и, в частности, баланса между реметилированием и транссульфированием, а в случае с ПЗМЖ – усугублением пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов, что может

Таблица 1

Частота полиморфизма генов *MTHFR*(C677T), *MTHFR*(A1298C), *MTR*(A2756G), *MTRR*(A66G) в группах сравнения

Генотипы Аллели	Контрольная (n=144)	Группы		χ^2 (p) ¹	χ^2 (p) ²
		ПЗМЖ ¹ (n=35)	РМЖ ² (n=77)		
MTHFR(C677T)					
C/C	65 (45,1)	16 (45,7%)	39 (50,6%)	1,56 (0,46)	2,14 (0,34)
C/T	66 (45,8%)	18 (51,4%)	28 (36,4%)		
T/T	13 (9%)	1 (2,9%)	10 (13%)		
C	196 (0,681)	50 (0,714)	106 (0,688)	0,30 (0,59)	0,03 (0,87)
T	92 (0,319)	20 (0,286)	48 (0,312)		
MTHFR(A1298C)					
A/A	73 (50,7%)	16 (45,7%)	40 (51,9%)	2,67 (0,26)	0,04 (0,98)
A/C	57 (39,6%)	18 (51,4%)	30 (39%)		
C/C	14 (9,7%)	1 (2,9%)	7 (9,1%)		
A	203 (0,705)	50 (0,714)	110 (0,714)	0,02 (0,88)	0,04 (0,84)
C	85 (0,295)	20 (0,286)	44 (0,286)		
MTR(A2756G)					
A/A	94 (65,3%)	25 (71,4%)	53 (68,8%)	1,23 (0,54)	0,29 (0,87)
A/G	46 (31,9%)	10 (28,6%)	22 (28,6%)		
G/G	4 (2,8%)	–	2 (2,6%)		
A	234 (0,813)	60 (0,857)	128 (0,831)	0,76 (0,38)	0,24 (0,63)
G	54 (0,188)	10 (0,143)	26 (0,169)		
MTRR(A66G)					
A/A	33 (22,9%)	9 (25,7%)	19 (24,7%)	2,64 (0,27)	0,25 (0,88)
A/G	78 (54,2%)	14 (40%)	39 (50,6%)		
G/G	33 (22,9%)	12 (34,3%)	19 (24,7%)		
A	144 (0,500)	32 (0,457)	77 (0,500)	0,41 (0,52)	0,00 (1)
G	144 (0,500)	38 (0,543)	77 (0,500)		

Примечание: ^{1,2}(χ^2 -тест) – сравнение распределений частот генотипов и аллелей групп больных РМЖ и ПЗМЖ с соответствующим показателем в группе контроля.

Таблица 2

Характеристика групп наблюдения по генетическому индексу

Показатель	Группа контроля (n=144)	Группа больных ПЗМЖ (n=35)	Группа больных РМЖ (n=77)
Генетический индекс	1,651	1,628	1,633

Примечание: (U-тест) – p>0,05.

Таблица 3

Содержание тиолов в сравниваемых группах, Ме [P25-P75]

Показатель (мкмоль/л)	Группа контроля (n=144)	Группа больных ПЗМЖ (n=35)	Группа больных РМЖ (n=77)
Гомоцистеин	7,9 [7,1–8,7]	8,0 [7,6–8,8]*	9,1 [8,4–9,9]*
Цистеин	197,5 [161,8–236,3]	168,4 [153,0–194,7]	190,4 [152,8–235,5]
Глутатион	2,9 [2,5–3,4]	3,2 [2,9–3,7]*	3,8 [3,4–4,2]*

Примечание * – сравнение уровня тиолов с соответствующим показателем в группе контроля (U-тест) – p<0,05.

лежать в основе нарушения механизмов реализации противоопухолевой защиты организма. Важно отметить, что полученные результаты в клинических группах превышали оптимальный интервал уровня гомоцистеина – 4,5–7,9 мкмоль/л (в возрасте от 30 до 59 лет), который рассчитан для здоровых лиц K. Rasmussen [11]. Но вопрос о цитотоксическом эффекте ГЦ как физиологическом регуляторе уровня метилирования, где гипометилирование может приводить к повышенному уровню экспрессии онкогенов, а гиперметилирование ДНК опухолей подавлять активность генов-супрессоров, остается открытым, поскольку известно, что другие серосодержащие аминокислоты и аминотиолы, такие как цистеин, глутатион, цистеинилглицин, циркулирующие в больших концентрациях, не оказывают повреждающего действия на клетки [1, 10, 12, 13].

Концентрация глутатиона у больных РМЖ и ПЗМЖ ($p < 0,05$) была выше, чем в контрольной группе. Повышение GSH и/или ферментов его метаболизма в плазме крови может свидетельствовать о гибели или апоптозе клеток, а дефицит – о напряжении антиоксидантной защиты, выступая в качестве наиболее раннего показателя усиления окислительных процессов в клетках и способствуя прогрессированию заболевания [14]. Глутатион – один из наиболее изученных антиоксидантов, но в отношении канцерогенеза его роль недостаточно исследована и может носить двойственный характер: как защитный, при участии в устранении и детоксикации канцерогенов, так и патогенный, когда повышенный уровень глутатиона, возможно, способен защитить опухолевые клетки и придать им устойчивость к ряду химиотерапевтических препаратов [15].

Между концентрацией ГЦ и GSH отмечалась сильная прямая линейно-корреляционная связь в обеих клинических группах ($R = 0,9$, $p < 0,05$), что, вероятно, является результатом ускоренного катаболизма серосодержащих аминокислот и может свидетельствовать о случае нарушения утилизации гомоцистеина, сопровождающегося оксидантным стрессом, а, следовательно, и повышением GSH.

Уровень цистеина у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы ($p > 0,05$) был вариабелен и не отличался от значений в контрольной группе, что может быть объяснено недостаточным числом наблюдений и/или скрытыми нарушениями метаболизма тиолов. Однако определялась тенденция к снижению уровня Cys, что по результатам проспективного исследования S.M. Zhang et al. [16] может быть прогностическим признаком РМЖ.

Исследований с оценкой ассоциаций между уровнем тиолов и раком молочной железы очень мало в литературе, а результаты противоречивы. По данным нескольких работ [17, 18], у больных с различными видами рака, в частности молочной

железы, яичников и поджелудочной железы, отмечалось повышение концентрации гомоцистеина. Вероятно, это связано с нарушением метаболизма метионина в злокачественных клетках и, в частности, баланса между реметилированием и транссульфированием, который определяет уровень гомоцистеина. Высокий уровень гомоцистеина провоцирует оксидантный стресс за счет нарушения лактат-пируватного обмена. То есть непосредственными источниками ГЦ в крови могут выступать пролиферирующие клетки, а из пищевых источников в кровь гомоцистеин не поступает [13]. В то же время в исследовании J. Lin et al. [19] описывается отсутствие связи между повышенным уровнем гомоцистеина и общим риском развития РМЖ, но при этом наблюдается положительная связь с уровнем цистеина. Можно предположить, что такая противоречивость данных связана с тем, что повышение уровня ГЦ – это и результат опухолевого роста, и его причина.

Таким образом, при оценке ассоциации концентрации тиолов в сыворотке крови как больных, так и здоровых исследуемых с носительством отдельных полиморфных маркеров генов фолатного обмена связи не выявлено. Однако можно констатировать различия в концентрации тиолов у исследуемых групп, с учетом наибольшего содержания сывороточного гомоцистеина и глутатиона у больных ПЗМЖ и РМЖ. Важно отметить, что у 6 носителей в геноме аллельных комплексов *MTHFR677T* × *MTHFR1298C* × *MTR2756A* × *MTRR66A* и *MTHFR677T* × *MTHFR1298A* × *MTR2756G* × *MTRR66A* из группы больных зарегистрирован наиболее высокий уровень гомоцистеина 9,6 [8,2–11,1] мкмоль/л, цистеина 242,3 [211,5–273,1] мкмоль/л и глутатиона 4,2 [3,4–4,9] мкмоль/л относительно других пациентов, а также группы контроля. Это дает возможность предположить влияние определенного сочетания аллельных вариантов генов фолатного обмена на уровень изучаемых тиолов, а, следовательно, и повреждение ДНК, что подтверждается результатами исследования A. Song et al. [18] и требует дальнейшего изучения данного вопроса на большей выборке.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии явной ассоциации отдельных генотипов и аллелей полиморфизма основных белков фолатного цикла с риском развития пролиферативных заболеваний и рака молочной железы. Однако определенные комбинации генотипов представляют особый интерес и могут быть связаны со значительным повышением уровня тиолов в сыворотке крови, что, вероятно, обусловлено нарушениями утилизации гомоцистеина и механизмов антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sharma P., Senthilkumar R.D., Brahmachari V., Sundaramoorthy E., Mahajan A., Sharma A., Sengupta S. Mining literature for a comprehensive pathway analysis: A case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies. *Lipids in Health and Disease*. 2006; 5: 1–19.
2. Zetterberg H., Coppola A., D'Angelo A., Palmér M., Rymo L., Blennow K. No association between the MTHFR1298C and transcobalamin C776G genetic polymorphisms and hyperhomocysteinemia in thrombotic disease. *Thromb Res*. 2002 Nov 1; 108 (2–3): 127–31.
3. Тульцева С.Н. Влияние уровня гомоцистеина и полиморфизма гена C677T метилентетрагидрофолатредуктазы на риск развития окклюзии вен сетчатки. *Офтальмологические ведомости*. 2011; 4 (2): 50–61.
4. Davis C.D., Uthus E.O. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. *Exp Biol Med*. 2004; 229 (5): 988–995.
5. Widner B., Leblhuber F., Frick B., Laich A., Artner-Dworzak E., Fuchs D. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2002; 109 (12): 1445–52.
6. Cardoso F., van't Veer L.J., Bogaerts J., Slaets L., Viale G., Delaloge S., Pierga J.Y., Brain E., Causeret S., DeLorenzi M., Glas A.M., Goulioti T., Knox S., Matos E., Meulemans B., Neijenhuis P.A., Nitz U., Pas-salacqua R., Ravdin P., Rubio I.T., Saghachian M., Smilde T.J., Sotiriou C., Stork L., Straehle C., Thomas G., Thompson A.M., van der Hoeven J.M., Vuytsteke P., Bernards R., Tryfonidis K., Rutgers E., Piccart M. 70-Gene signatures as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 717–729.
7. Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F., Pritchard K.I., Albain K.S., Hayes D.F., Geyer C.E. Jr., Dees E.C., Perez E.A., Olson J.A. Jr., Zujewski J., Lively T., Badve S.S., Saphner T.J., Wagner L.L., Whelan T.J., Ellis M.J., Paik S., Wood W.C., Ravdin P., Keane M.M., Gomez Moreno H.L., Reddy P.S., Goggins T.F., Mayer I.A., Brufsky A.M., Toppmeyer D.L., Kaklamani V.G., Atkins J.N., Berenberg J.L., Sledge G.W. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2005–2014.
8. Дутов А.А., Никитин Д.А., Федотова А.А. Определение гомоцистеина и цистеина в плазме/сыворотке крови ВЭЖХ методом с

- УФ детекцией и твердофазной экстракцией на полимерном сорбенте. *Биомедицинская химия*. 2010; 56 (5): 609–615.
9. Марковский А.В., Страмбовская Н.Н. Полиморфизм генов белков фолатного обмена и рак молочной железы в Забайкалье. *Врач-аспирант*. 2015; 70 (3.2): 230–234.
 10. Ma J., Stampfer M.J., Christensen B., Giovannucci E., Hunter D.J., Chen J., Willett W.C., Selhub J., Hennekens C.H., Gravel R., Rozen R. A polymorphism of the methionine synthase gene: association with plasma folate, vitamin B12, homocysteine, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999; 8 (9): 825–829.
 11. Rasmussen K., Muller J. Total homocysteine measurement in clinical practice. *Ann Clin Chem*. 2000; 37 (5): 627–648.
 12. Costello J.F., Plass C. Methylation matters. *J Med Genet*. 2001; 38: 285–303.
 13. Ueland P.M., Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. *J Lab Clin Med*. 1989. Nov; 114 (5): 473–501.
 14. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона. *Биомедицинская химия*. 2009; 55 (3): 255–277.
 15. Balendiran G.K., Dabur R., Fraser D. The role of glutathione in cancer. *Cell Biochem Funct*. 2004; 22 (6): 343–52.
 16. Zhang S.M., Willett W.C., Selhub J., Manson J.E., Colditz G.A., Hankinson S.E. A prospective study of plasma total cysteine and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Nov; 12 (11 Pt 1): 1188–93.
 17. Wu J.T., Wu L., Wilson W. Increased levels of plasma homocysteine in patients with various carcinomas. *Ir J Med Sci*. 1995; 164: 29A.
 18. Song A., Zhao L., Li Y., Wu L., Li Y., Liu X., Lan S. Haplotypes of the MTHFR gene are associated with an increased risk of breast cancer in a Han Chinese population in Gansu province. *IUBMB Life*. 2016 Jul; 68 (7): 526–34. doi: 10.1002/iub.1509.
 19. Lin J., Lee I.M., Song Y., Cook N.R., Selhub J., Manson J.E., Buring J.E., Zhang S.M. Plasma homocysteine and cysteine and risk of breast cancer in women. *Cancer Res*. 2010. Mar. 15; 70 (6): 2397–2405. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3648.

Поступила 4.12.16
Принята в печать 28.02.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Викторович Марковский, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, Научно-исследовательский институт молекулярной медицины, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Россия). E-mail: sorcerer-asy@mail.ru. SPIN-код: 2064-9000.

Наталья Николаевна Страмбовская, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной генетики, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Научно-исследовательский институт молекулярной медицины, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Россия). E-mail: strambovskaia@yandex.ru SPIN-код: 7107-3650.

Павел Петрович Терешков, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии, Научно-исследовательский институт молекулярной медицины, Читинская государственная медицинская академия (г. Чита, Россия). E-mail: tpp6915@mail.ru. SPIN-код: 5228-8808.

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

MOLECULAR-GENETIC AND SERUM DISORDERS MARKERS OF FOLATE METABOLISM IN PATIENTS PROLIFERATIVE DISEASE AND BREAST CANCER

A.V. Markovsky, N.N. Strambovskaia, P.P. Tereshkov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia
39A, Gorkogo Street, 672090-Chita, Russia. E-mail: pochta@chitgma.ru

Abstract

Aim: to study the relationship between homocysteine, cysteine and glutathione in blood serum and various single nucleotide polymorphisms (SNPs) of genes involved in folate metabolism in patients with proliferative breast disease and breast cancer. **Material and methods.** The study included 112 patients with proliferative breast lesions and breast cancer in Transbaikalia. The control group consisted of 144 women having no breast cancer. Blood levels of homocysteine, cysteine and glutathione were evaluated by HPLC (high performance

liquid chromatography). Genotyping was performed by polymerase chain reaction with the detection of amplification product in real-time. **Results.** Molecular-genetic testing revealed no association between breast disease and genetic polymorphisms of *MTHFR*(C677T), *MTHFR*(A1298C), *MTR*(A2756G), *MTRR*(A66G) in women with proliferative breast lesions and breast cancer, however, in contrast to the control group, the concentrations of homocysteine and glutathione were increased.

Key words: proliferative disease and breast cancer, genetic polymorphism, predisposition, thiol concentration.

REFERENCES

1. Sharma P., Senthilkumar R.D., Brahmachari V., Sundaramoorthy E., Mahajan A., Sharma A., Sengupta S. Mining literature for a comprehensive pathway analysis: A case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies. *Lipids in Health and Disease*. 2006; 5: 1–19.
2. Zetterberg H., Coppola A., D'Angelo A., Palmér M., Rymo L., Blennow K. No association between the *MTHFR*A1298C and transcobalamin C776G genetic polymorphisms and hyperhomocysteinemia in thrombotic disease. *Thromb Res*. 2002 Nov 1; 108 (2–3): 127–31.
3. Tul'tseva S.N. Effect of homocysteine level and polymorphism of the C677T gene of methylenetetrahydrofolate reductase on the risk of developing retinal vein occlusion. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2011; 4 (2): 50–61.
4. Davis C.D., Uthus E.O. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. *Exp. Biol. Med*. 2004; 229 (5): 988–995.
5. Widner B., Leblhuber F., Frick B., Laich A., Artner-Dworzak E., Fuchs D. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm*. 2002; 109 (12): 1445–52.
6. Cardoso F., van't Veer L.J., Bogaerts J., Slaets L., Viale G., Delaloge S., Pierga J.Y., Brain E., Causeret S., DeLorenzi M., Glas A.M., Goulinopoulos V., Goulioti T., Knox S., Matos E., Meulemans B., Neijenhuis P.A., Nitz U., Pas-salacqua R., Ravdin P., Rubio I.T., Saghachian M., Smilde T.J., Sotiriou C., Stork L., Straehle C., Thomas G., Thompson A.M., van der Hoeven J.M., Vuytsteke P., Bernards R., Tryfonidis K., Rutgers E., Piccart M. 70-Gene signatures as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 717–729.
7. Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F., Pritchard K.I., Albain K.S., Hayes D.F., Geyer C.E. Jr., Dees E.C., Perez E.A., Olson J.A. Jr., Zujewski J., Lively T., Badve S.S., Saphner T.J., Wagner L.L., Whelan T.J., Ellis M.J., Paik S., Wood W.C., Ravdin P., Keane M.M., Gomez Moreno H.L., Reddy P.S., Goggins T.F., Mayer I.A., Brufsky A.M., Toppmeyer D.L., Kaklamani V.G., Atkins J.N., Berenberg J.L., Sledge G.W. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2005–2014.
8. Dutov A.A., Nikitin D.A., Fedotova A.A. HPLC determination of plasma/serum homocysteine and cysteine with UV detection and solid-phase extraction on a polymeric sorbent. *Biomedical Chemistry*. 2010; 56 (5): 609–615. [in Russian]
9. Markovskiy A.V., Stramovskaya N.N. Polymorphism of genes of folate metabolism proteins and breast cancer in Zabaykal'e. *Vrach-aspirant*. 2015; 70 (3.2): 230–234. [in Russian]
10. Ma J., Stampfer M.J., Christensen B., Giovannucci E., Hunter D.J., Chen J., Willett W.C., Selhub J., Hennekens C.H., Gravel R., Rozen R. A polymorphism of the methionine synthase gene: association with plasma folate, vitamin B12, homocysteine, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999; 8 (9): 825–829.
11. Rasmussen K., Muller J. Total homocysteine measurement in clinical practice. *Ann Clin Chem*. 2000; 37 (5): 627–648.
12. Costello J.F., Plass C. Methylation matters. *J Med Genet*. 2001; 38: 285–303.
13. Ueland P.M., Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. *J Lab Clin Med*. 1989. Nov; 114 (5): 473–501. [in Russian]
14. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. System of glutation. *Biomedical Chemistry*. 2009; 55 (3): 255–277. [in Russian]
15. Balendiran G.K., Dabur R., Fraser D. The role of glutathione in cancer. *Cell Biochem Funct*. 2004; 22 (6): 343–52.
16. Zhang S.M., Willett W.C., Selhub J., Manson J.E., Colditz G.A., Hankinson S.E. A prospective study of plasma total cysteine and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Nov; 12 (Pt 1): 1188–93.
17. Wu J.T., Wu L., Wilson W. Increased levels of plasma homocysteine in patients with various carcinomas. *Ir J Med Sci*. 1995; 164: 29A.
18. Song A., Zhao L., Li Y., Wu L., Li Y., Liu X., Lan S. Haplotypes of the *MTHFR* gene are associated with an increased risk of breast cancer in a Han Chinese population in Gansu province. *IUBMB Life*. 2016 Jul; 68 (7): 526–34. doi: 10.1002/iub.1509.
19. Lin J., Lee I.M., Song Y., Cook N.R., Selhub J., Manson J.E., Buring J.E., Zhang S.M. Plasma homocysteine and cysteine and risk of breast cancer in women. *Cancer Res*. 2010. Mar. 15; 70 (6): 2397–2405. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3648.

Received 4.12.16
Accepted 28.02.17

ABOUT THE AUTHORS

Markovsky Alexandr V., Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). E-mail: sorcerer-asy@mail.ru SPIN-code: 2064-9000.

Stramovskaya Natalia N., MD, PhD, Head of Laboratory of Molecular Genetics, Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy (Chita, Russia). E-mail: stramovskaya@yandex.ru SPIN-code: 7107-3650.

Tereshkov Pavel P., MD, PhD, Head of Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy, (Chita, Russia). E-mail: tpp6915@mail.ru. SPIN-code: 5228-8808.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Какурина Г.В., Шишкин Д.А., Черемисина О.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. САР1 – сывороточный маркер ранней диагностики рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2):56–60. – DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-56-60

For citation: Kakurina G.V., Shishkin D.A., Cheremisina O.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L. CAP1 as a serum marker for early detection of laryngeal and hypopharyngeal cancers. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 56–60. – DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-56-60

САР1 – СЫВОРОТОЧНЫЙ МАРКЕР РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

Г.В. Какурина¹, Д.А. Шишкин¹, О.В. Черемисина¹, И.В. Кондакова¹,
Е.Л. Чойнзонов^{1,2}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru¹

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) часто характеризуется бессимптомным течением и плохим прогнозом. Для потенциально злокачественных эпителиальных дисплазий на данный момент не существует точных критериев, способных предсказать их переход в рак. **Цель исследования** – оценка возможности использования определения аденилил циклаза ассоциированного протеина 1 (CAP1) в сыворотке крови для формирования групп онкологического риска больных хроническими гиперпластическими процессами гортани и гортаноглотки, ассоциированными с диспластическими изменениями в эпителии. **Материал и методы.** Исследовалась сыворотка крови 45 больных ПРГШ ($T_{1-4}N_{0-3}M_0$), 12 человек с хроническими воспалительными заболеваниями гортани и гортаноглотки (ХГЛ) и 15 здоровых волонтеров. Анализ сыворотки крови проводили с помощью ИФА набора CAP1 ELISA kit (Cusabio) на микропланшетном ИФА ридере Anthos Reader 2020 (Biochrom). **Результаты.** Анализ содержания CAP1 в сыворотке крови больных всех представленных групп показал различия в зависимости от стадии патологического процесса. Сывороточный уровень CAP1 на 75 % был значимо выше у больных ПРГШ со стадией заболевания $T_1N_0M_0$ по сравнению с группой больных ХГЛ с дисплазией II–III степени. Было отмечено значимое различие в группах здоровых лиц и больных ХГЛ. В группе больных ПРГШ с регионарными метастазами содержание CAP1 в сыворотке крови было выше в 2 раза ($p \leq 0,01$), чем у больных без метастазов в регионарные лимфоузлы. **Заключение.** Результаты исследования показали принципиальную возможность использования определения содержания CAP1 для дифференциальной диагностики больных ХГЛ и раком гортани, а также для ранней диагностики ПРГШ и перспективность для разработки нового метода прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: хронический гиперпластический ларингит и фарингит, дисплазия эпителия, плоскоклеточный рак головы и шеи, аденилилциклаза ассоциированный протеин 1.

В структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями рак гортани составляет 1,8–5 %, рак гортаноглотки – 0,4–1,3 %. Рак in situ определяется только в 2,3–6 %, I стадия – в 23,9 %, у значительной части пациентов выявляются III–IV стадии заболевания, что составляет 55–60 % от первично выявленных опухолей гортани [1, 2]. В возникновении рака гортани и гортаноглотки (РГ) важную роль играют предраковые заболевания, к которым относят хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ) и фарингит с наличием очагов дисплазии в эпителии гортани и гортаноглотки,

дискератоз и папилломатоз гортани [3, 4]. Раннее выявление РГ представляет одну из актуальных и социально значимых проблем онкологии. В настоящее время для потенциально злокачественных эпителиальных дисплазий не существует точных критериев для прогноза их перехода в рак. Использование инструментальных методов затрудняет массовые обследования в силу своей трудоемкости и дороговизны [5]. В связи с этим актуально определить доступные, надежные и малоинвазивные маркеры для мониторинга больных ХГЛ и определения групп риска.

Ранее была показана возможность определения аденилил циклаза-ассоциированного протеина 1 (CAP1) в ткани для прогноза течения ПРГШ [6]. Поэтому целью исследования явилось определение содержания CAP1 в сыворотке крови больных с различными хроническими воспалительными заболеваниями гортани и гортаноглотки с морфологически подтвержденной дисплазией слизистой оболочки (ХГЛ, DII–III) и больных ПРГШ ($T_{1-4}N_{0-3}M_0$) для оценки возможности использования этого белка в качестве дополнительного критерия ранней диагностики ПРГШ.

Материал и методы

В исследование были включены 45 больных ПРГШ ($T_{1-4}N_{0-3}M_0$) с гистологически верифицированным диагнозом, 12 человек с хроническими воспалительными заболеваниями гортани и гортаноглотки с морфологически подтвержденной дисплазией слизистой оболочки (ХГЛ, DII–III) и 15 здоровых волонтеров. Все пациенты с ПРГШ находились на лечении в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ и до начала исследования не получали противоопухолевой терапии. Средний возраст обследованных больных составил $54 \pm 5,3$ года.

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека», и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» получено разрешение этического комитета института. Материалом для исследования явилась сыворотка крови, которую получали в соответствии со стандартным протоколом. Анализ сыворотки крови проводили с помощью ИФА набора Human Adenylyl cyclase-associated protein 1 (CAP1) ELISA kit (Cusabio) на микропланшетном ИФА ридере Anthos Reader 2020 (Biochrom).

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 6.0. Для проверки значимости различий в группах использовали непараметрические критерии: тест Крускала – Уоллиса и тест Манна – Уитни. Ре-

зультаты, приведенные в таблицах, представлены как медиана (Me) с интерквартильным размахом (Q;Q3), где N – количество человек. Значимость различий между группами исследовали с помощью критерия Манна – Уитни (U-test). Корреляционный анализ проведен с использованием непараметрического критерия Спирмена.

Результаты

Анализ содержания CAP1 в сыворотке крови обследуемых лиц показал значимое различие содержания исследуемого белка в сыворотке крови во всех представленных группах ($\chi^2=11,9$; $df=5$; $p=0,17$). Установлено высокое содержание сывороточного CAP1 у больных ПРГШ $T_1N_0M_0$ стадии. Межгрупповое сравнение показало, что содержание сывороточного CAP1 (таблица) в сыворотке крови у больных ХГЛ с дисплазией эпителия II–III степени было почти в 2 раза выше, чем в контрольной группе, различия статистически значимы. В группе больных ПРГШ $T_1N_0M_0$ стадии содержание сывороточного CAP1 было выше, чем в группе больных ХГЛ с дисплазией эпителия II–III степени, в 2,3 раза, а по сравнению с контрольной группой – в 4 раза. При этом у больных с большей местной распространенностью первичной опухоли ($T_{2-3}N_0M_0$) отмечалось снижение содержания CAP1 в сыворотке крови по сравнению с пациентами с ПРГШ $T_1N_0M_0$ стадии.

Наличие у больных метастазов в регионарные лимфоузлы также отражалось на содержании CAP1 в сыворотке крови ($p=0,019$). Различия значений этого показателя в группе больных ПРГШ с метастатическим поражением лимфоузлов шеи и с отсутствием регионарных лимфогенных метастазов составили 36 % (рис. 1). Кроме того, корреляционный анализ показал слабopоложительную зависимость уровня CAP1 в сыворотке крови от наличия метастазов ($r=0,303$, $p \leq 0,05$) и размера опухоли ($r=0,389$, $p \leq 0,05$).

Обсуждение

В проведенном исследовании показана зависимость содержания CAP1 в сыворотке крови от распространенности первичной опухоли и наличия

Таблица

Содержание белка CAP1 (пг/мл) в сыворотке крови у больных плоскоклеточным раком головы и шеи; пациентов с ХГЛ с диспластическими изменениями эпителия и в группе здоровых доноров

Группы больных	N	Me (Q1;Q3)	p (U-test)
Контрольная группа	15	25,00 (24,80; 25,50)	
ХГЛ, DII–III	12	44,00 (25,00; 76,00)	$p_0=0,05$
$T_1N_0M_0$	15	101,00 (80,00; 114,00)	$p_1=0,01$; $p_2=0,0006$
$T_2N_0M_0$	14	73,50 (40,00; 81,80)	$p_3=0,03$
$T_{3-4}N_0M_0$	16	58,0 (40,2; 81,80)	$p_4=0,21$

Примечание: p_0 – значимость различий между контрольной группой и ХГЛ, DII–III; p_1 – значимость различий между группами ХГЛ, DII–III и $T_1N_0M_0$; p_2 – значимость различий между контрольной группой и $T_1N_0M_0$; p_3 – значимость различий между группами $T_1N_0M_0$ и $T_2N_0M_0$; p_4 – значимость различий между группами $T_2N_0M_0$ и $T_{3-4}N_0M_0$.

лимфогенных метастазов у больных ПРГШ. Увеличение содержания САР1 в группе больных ПРГШ T₁N₀M₀ стадии по сравнению с группой пациентов с ХГЛ, ассоциированным с диспластическими изменениями слизистой оболочки, может иметь важное значение для своевременной диагностики плоскоклеточного рака головы и шеи. Учитывая зависимость содержания САР1 от наличия метастазов, изучаемый белок может иметь важное значение для прогноза течения ПРГШ. Следует отметить, что при сравнительной оценке зависимости уровня САР1 от наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов наблюдался достаточно большой разброс значений, и, хотя были получены значимые отличия, необходимо продолжить набор групп для исследования.

Вероятно, количество САР1 в системном кровотоке зависит от влияния многих факторов, в том числе увеличения содержания САР1 в сыворотке крови при развитии метастатического поражения, что может быть связано с увеличением содержания этого маркера и в ткани опухоли [2, 6]. Одним из основных регуляторных механизмов уровня САР1 является транскрипционный фактор NF-κB [7]. Известно, что метастазирование ПРГШ сопровождается значительным ростом экспрессии NF-κB [8]. Показано, что клетки самой опухоли и ее микроокружения могут быть источником САР1 в системном кровотоке, и определение САР1 как в ткани, так и в крови может быть полезным маркером прогрессирования опухолевого процесса различных локализаций [9–11].

Источником САР1 в сыворотке крови также могут быть клетки иммунной системы. Так, на клетках НЕК293А и ТНР1 было показано, что САР1 играет ключевую роль в резистин-опосредованной активации и миграции человеческих моноцитов [7]. Кроме того, САР1 может выступать как функциональный рецептор для резистина, который принадлежит к семейству адипокинов, отвечающих за метаболизм и продукцию провоспалительных цитокинов. Такое партнерство, возможно, опосредованно модулирует воспалительную активность моноцитов [12]. Источником САР1 могут быть и другие клетки. Показано, что белки САР концентрируются на мембране ламеллиподий мигрирующих клеток, таких как фибробласты, моноциты, альвеоциты и др. [13, 14], которые также могут быть источником сывороточного САР1. Учитывая, что САР1 включен в реализацию таких важных функций опухолевых клеток, как подвижность,

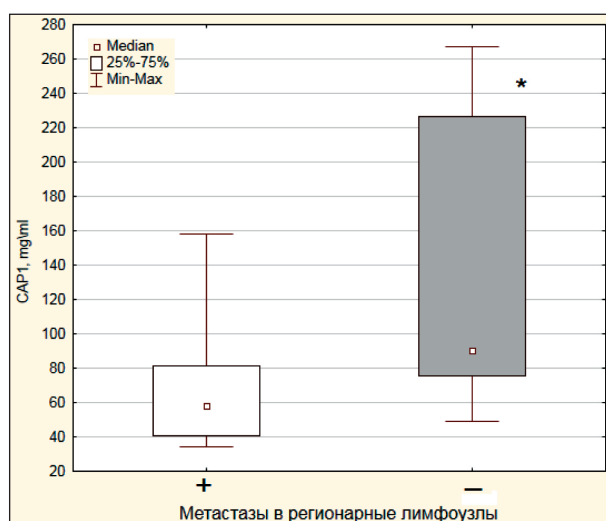


Рис. 1. Содержание аденилил циклаза-ассоциированного протеина 1 в сыворотке крови больных плоскоклеточным раком головы и шеи в зависимости от состояния регионарного лимфатического аппарата.

Примечание: «-» – группа больных ПРГШ без метастазов в лимфоузлы; «+» – группа больных ПРГШ с метастазами в лимфоузлы шеи; * – различия между группами статистически значимы (p=0,019)

адгезия и полярность [14, 15], интерес к изучению роли этого белка в патогенезе различных злокачественных заболеваний достаточно высокий.

Закключение

Увеличенное содержание САР1 в сыворотке крови у больных ПРГШ T₁N₀M₀ стадии по сравнению с предопухолевыми процессами свидетельствует о возможности использования определения САР1 для дифференциальной и ранней диагностики злокачественной опухоли. Кроме того, выявленные различия в содержании сывороточного САР1 в зависимости от состояния регионарного лимфатического аппарата у больных ПРГШ говорят о возможности использования этого белка для прогноза метастазирования плоскоклеточного рака головы и шеи. Определение групп онкологического риска при хронических гиперпластических процессах гортани и гортаноглотки, ассоциированных с диспластическими изменениями эпителия по содержанию САР1 в сыворотке крови, позволит, не прибегая к ряду инвазивных и дорогостоящих методов диагностики, не только обеспечить своевременную диагностику ПРГШ, но и снизить затраты на диагностические процедуры.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 17-04-00198А).

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (3): 91–96. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-91-96.
2. Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В., Спирина Л.В., Лебедев И.Н., Гольдберг В.Е., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А., Уразова Л.Н., Какурина Г.В., Бычков В.А., Хричкова Т.Ю., Мельников А.А.

Плоскоклеточный рак головы и шеи: Молекулярные основы патогенеза. М.: Наука, 2016; 224 с.

3. Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Панкова О.В., Меньшиков К.Ю. Хронический гиперпластический ларингит как критерий формирования группы риска по раку гортани. Российская оториноларингология. 2013; 2 (63): 84–89.
4. Соколов В.В., Телегина Л.В., Гладышев А.А., Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Белоус Т.А. Современные методы диагностики облигатного предрака и раннего рака гортани. Голова и шея.

Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». 2013; 3: 44–48.

5. Трухачёва Н.Г., Фролова И.Г., Новиков В.А., Величко С.А., Штин В.И. Возможности офтальмосонографии в оценке распространенности синоорбитальных опухолей. Радиология – практика. 2009; 2: 4–9.

6. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Черемисина О.В., Шишкин Д.А., Чойнзон Е.Л. Аденилил-циклаза-ассоциированный протеин 1 в развитии плоскоклеточных карцином головы и шеи. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 11: 486–651.

7. Lee S., Lee H.C., Kwon Y.W., Lee S.E., Cho Y., Kim J., Lee S., Kim J.Y., Lee J., Yang H.M., Mook-Jung I., Nam K.Y., Chung J., Lazar M.A., Kim H.S. Adenylyl Cyclase-Associated Protein 1 Is a Receptor for Human Resistin and Mediates Inflammatory Actions of Human Monocytes. Cell Metabolism. 2014; 19 (3): 484–497. doi: 10.1016/j.cmet.2014.01.013.

8. 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, NF-KB expression in squamous cell carcinoma of head and neck; association with proteasome and calpain activities. J Cancer Res Clin Oncol. 2013; 13 (4): 625–633. doi: 10.1007/s00432-012-1366-0.

9. Yamazaki K., Takamura M., Masugi Y., Mori T., Du W., Hibi T., Hiraoka N., Ohta T., Ohki M., Hirohashi S., Sakamoto M. Adenylate cyclase associated protein 1 overexpressed in pancreatic cancers is involved

in cancer cell motility. Lab Invest. 2009; 89 (4): 425–32. doi: 10.1038/labinvest.2009.5.

10. Poli G., Ceni E., Armignacco R., Ercolino T., Canu L., Baroni G., Nesi G., Galli A., Mannelli M., Luconi M. 2D-DIGE proteomic analysis identifies new potential therapeutic targets for adrenocortical carcinoma. Oncotarget. 2015; 6 (8): 5695–706.

11. Hua M., Yan S., Deng Y., Xi Q., Liu R., Yang S., Liu J., Tang C., Wang Y., Zhong J. CAP1 is overexpressed in human epithelial ovarian cancer and promotes cell proliferation. Int J Mol Med. 2015; 35 (4): 941–949. doi: 10.3892/ijmm.2015.2089.

12. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. Лечащий врач. 2010; 11: 27.

13. Li M., Yang X., Shi H., Ren H., Chen X., Zhang S., Zhu J., Zhang J. Downregulated Expression of the Cyclase-associated Protein 1 (CAP1) Reduces Migration in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2013; 43 (9): 856–864. doi: 10.1093/jjco/hyt093.

14. Zhang H., Ghai P., Wu H., Wang C., Field J., Zhou G.L. Mammalian adenylyl cyclase-associated protein 1 (CAP1) regulates cofilin function, the actin cytoskeleton, and cell adhesion. J Biol Chem. 2013; 288 (29): 20966–77. doi: 10.1074/jbc.M113.484535.

15. Liu X., Yao N., Qian J., Huang H. High expression and prognostic role of CAP1 and CtBP2 in breast carcinoma: associated with E-cadherin and cell proliferation. Med Oncol. 2014; 31 (3): 878. doi: 10.1007/s12032-014-0878-7.

Поступила 24.03.17
Принята в печать 11.04.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Какурина Гелена Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1896-3144.

Шишкин Дмитрий Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Shishkinda@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5793-2432.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691.

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

Чойнзон Евгений Лхамцыренович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730.

CAP1 AS A SERUM MARKER FOR EARLY DETECTION OF LARYNGEAL AND HYPOPHARYNGEAL CANCERS

G.V. Kakurina¹, D.A. Shishkin¹, O.V. Cheremisina¹, I.V. Kondakova¹, E.L. Choinzonov^{1,2}

Cancer Research Institute, Tomsk national research medical center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru¹
Siberian State Medical University²

2, Moskovsky trakt, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

Squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN) is often asymptomatic until it reaches the advanced stage. Currently, there are no available markers that can accurately predict the risk of progression of epithelial dysplasia to squamous cell carcinoma. **The purpose** of the study was to evaluate the feasibility of using the level of adenylyl cyclase-associated protein 1 (CAP-1) in the blood serum to identify groups of increased risk of cancer in patients with chronic laryngeal and hypopharyngeal hyperplasia associated with epithelial dysplasia. **Material and methods.** The blood serums from 45 patients with SCCHN (T₁₋₄N₀₋₃M₀), 12 patients

with chronic inflammatory laryngeal and hypopharyngeal diseases and 15 healthy subjects were examined. The blood analysis was performed using the CAP1 ELISA kit (Cusabio) on the Biochrom Anthos 2020 Microplate IEA Reader. **Results.** The serum level of CAP1 was higher by 75 % in patients with SCCHN ($T_1N_0M_0$) than in patients with chronic hyperplastic laryngitis. Moreover, differences in the serum level of CAP1 were observed between healthy subjects and patients with chronic laryngeal hyperplasia. In SCCHN patients with regional metastases, CAP1 concentration in the blood serum was 2 times higher compared to that observed in SCCHN patients without regional metastases ($p \leq 0.01$). **Conclusion.** The study results showed the feasibility of using the level of CAP1 for distinguishing patients with chronic hyperplastic laryngitis from those with laryngeal cancer, as well as for early detection of SCCHN and the development of new method for prediction of disease.

Key words: chronic hyperplastic laryngitis and pharyngitis, epithelial dysplasia, squamous cell carcinoma of head and neck, adenyl cyclase-associated protein 1.

REFERENCES

1. Choinzonov E.L., Belevich Yu.V., Chizhevskaya S.Yu., Goldberg V.E., Frolova I.G., Chernov V.I., Goldberg A.V. Modern methods of treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15 (3): 91–96. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-91-96. [in Russian]
2. Choinzonov E.L., Kondakova I.V., Spirina L.V., Lebedev I.N., Goldberg V.E., Chizhevskaya S.Yu., Shishkin D.A., Urazova L.N., Kakurina G.V., Bychkov V.A., Khrichkova T.Yu., Melnikov A.A. Squamous cell carcinoma of the head and neck: Molecular basis of pathogenesis. Moscow, 2016; 224 p. [in Russian]
3. Cheremisina O.V., Choinzonov E.L., Pankova O.V., Men'shikov K.Yu. Chronic hyperplastic laryngitis as a criterion for defining groups at high risk group of laryngeal cancer. *Russian Otorhinolaryngology*. 2013; 2 (63): 84–89. [in Russian]
4. Sokolov V.V., Telegina L.V., Gladyshev A.A., Frank G.A., Zavalishyna L.E., Belous T.A. Modern methods of diagnosing obligate precancer and early laryngeal cancer. Head and neck. *Journal of the All-Russian Public Organization Federation of Specialists in the Treatment of Head and Neck Diseases*. 2013; 3: 44–48. [in Russian]
5. Trukhacheva N.G., Frolova I.G., Novikov V.A., Velichko S.A., Shtin V.I. Opportunity of ophthalmoscopy in the evaluation of prevalence of sinoorbital tumors. *Radiology – Practice*. 2009; 2: 4–9. [in Russian]
6. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Cheremisina O.V., Shishkin D.A., Choinzonov E.L. Adenyl cyclase-associated protein 1 in the development of head and neck squamous cell carcinomas. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 11: 486–651. [in Russian]
7. Lee S., Lee H.C., Kwon Y.W., Lee S.E., Cho Y., Kim J., Lee S., Kim J.Y., Lee J., Yang H.M., Mook-Jung I., Nam K.Y., Chung J., Lazar M.A., Kim H.S. Adenyl cyclase-associated protein 1 Is a Receptor for Human Resistin and Mediates Inflammatory Actions of Human Monocytes. *Cell Metabolism*. 2014; 19 (3): 484–497. doi: 10.1016/j.cmet.2014.01.013.
8. Spirina L.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Chizhevskaya S.Y., Shishkin D.A., Kulbakin D.Y. Expression of vascular endothelial growth

factor and transcription factors HIF-1, NF-KB expression in squamous cell carcinoma of head and neck; association with proteasome and calpain activities. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013; 13 (4): 625–633. doi: 10.1007/s00432-012-1366-0.

9. Yamazaki K., Takamura M., Masugi Y., Mori T., Du W., Hibi T., Hiraoka N., Ohta T., Ohki M., Hirohashi S., Sakamoto M. Adenylate cyclase associated protein 1 overexpressed in pancreatic cancers is involved in cancer cell motility. *Lab Invest*. 2009; 89 (4): 425–32. doi: 10.1038/labinvest.2009.5.

10. Poli G., Ceni E., Armignacco R., Ercolino T., Canu L., Baroni G., Nesi G., Galli A., Mannelli M., Luconi M. 2D-DIGE proteomic analysis identifies new potential therapeutic targets for adrenocortical carcinoma. *Oncotarget*. 2015; 6 (8): 5695–706.

11. Hua M., Yan S., Deng Y., Xi Q., Liu R., Yang S., Liu J., Tang C., Wang Y., Zhong J. CAP1 is overexpressed in human epithelial ovarian cancer and promotes cell proliferation. *Int J Mol Med*. 2015; 35 (4): 941–949. doi: 10.3892/ijmm.2015.2089.

12. Balabolkin M.I., Klebanova E.M. Hormones of adipose tissue and their role in the pathogenesis of diabetes II type. *Lecatschiy vrach*. 2010; 11: 27. [in Russian]

13. Li M., Yang X., Shi H., Ren H., Chen X., Zhang S., Zhu J., Zhang J. Downregulated Expression of the Cyclase-associated Protein 1 (CAP1) Reduces Migration in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43 (9): 856–864. doi: 10.1093/jjco/hyt093.

14. Zhang H., Ghai P., Wu H., Wang C., Field J., Zhou G.L. Mammalian adenyl cyclase-associated protein 1 (CAP1) regulates cofilin function, the actin cytoskeleton, and cell adhesion. *J Biol Chem*. 2013; 288 (29): 20966–77. doi: 10.1074/jbc.M113.484535.

15. Liu X., Yao N., Qian J., Huang H. High expression and prognostic role of CAP1 and CtBP2 in breast carcinoma: associated with E-cadherin and cell proliferation. *Med Oncol*. 2014; 31 (3): 878. doi: 10.1007/s12032-014-0878-7.

Received 24.03.17

Accepted 11.04.17

ABOUT THE AUTHORS

Kakurina Gelena V., PhD, Senior Researcher, Tumor Biochemistry Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1896-3144.

Shishkin Dmitry A., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: Shishkinda@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5793-2432.

Cheremisina Olga V., MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9579-2691.

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, Russia). E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9338-4149.

Choinzonov Evgeny L., MD, Professor, Academician of RAS, Director of Tomsk National Research Medical Cancer of the Russian Academy of Sciences, Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: center@tnimc.ru, nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 2240-8730.

DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-61-65

УДК: 616.5-006.04-07

Для цитирования: Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(2): 61–65. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-61-65

For citation: Modestov A.A., Semjonov E.V., Zukov R.A., Slepov E.V., Eremina E.N., Gaas E.N. New approaches to the organization of skin cancer screening. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 61–65. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-61-65

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ СКРИНИНГА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

**А.А. Модестов^{1,2}, Э.В. Семёнов^{1,2}, Р.А. Зуков^{1,2}, Е.В. Слепов¹, Е.Н. Еремина¹,
Е.Н. Гаас¹**

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»,
г. Красноярск, Россия¹

660133, г. Красноярск, ул. 1-ая Смоленская, 16, e-mail: Semenov_KrasGMU@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия²

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1²

Аннотация

Злокачественные новообразования кожи занимают первое место в структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации и по темпам прироста имеют лидирующие позиции наряду со злокачественными опухолями легких и молочных желез. Несмотря на большую распространенность данной патологии, не существует единого стандарта скрининга для выявления болезни на ранней стадии. Это определяет актуальность создания программ для выявления предраковых заболеваний и злокачественных новообразований кожи на ранних стадиях. В статье описываются результаты акции, приуроченной к Всемирному дню борьбы с меланомой кожи, проведенной в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского». В течение месяца проводился предварительный отбор участников акции на основании электронных заявок, включавших фотографии новообразований кожи, выполненных самими пациентами. Из 343 человек, подавших заявку, 143 (41,7 %) человека были отобраны для очной консультации. В итоге акции выявлено 6 случаев меланомы, 13 базально-клеточных опухолей, а также одно лимфопролиферативное заболевание кожи.

Ключевые слова: злокачественные новообразования кожи, рак кожи, меланома, скрининг, ранняя диагностика, профилактика.

Проблема злокачественных новообразований (ЗНО) кожи является актуальной как в России, так и в Красноярском крае [1–3]. Чаще всего опухоли кожи встречаются у лиц европеоидной расы, особенно среди голубоглазых или сероглазых блондинов и рыжеволосых людей, которые чаще «сгорают» на солнце и у которых есть склонность к появлению веснушек. Крайне редко ЗНО кожи встречаются у людей со смуглой и темной кожей [1, 4, 5].

В структуре общей заболеваемости в РФ злокачественные опухоли кожи занимают первое место (12,5 %), на втором (11,4 %) опухоли молочных желез, на третьем (10,2 %) заболевания легких [3]. По данным онкологического регистра КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (КККОД), у

жителей Красноярского края ЗНО кожи занимают третье место в структуре онкологической заболеваемости (10,9 %), после ЗНО легких (11,5 %) и молочной железы (11,3 %) [6].

Единого стандарта по ранней диагностике ЗНО кожи не существует. Все мероприятия сводятся к профилактическим осмотрам населения через определенный промежуток времени либо к массовым акциям, направленным на очный прием пациентов после предварительной агитации в лечебно-профилактических учреждениях [5, 7–11].

Во Франции в рамках программы по борьбе с ЗНО кожи было обследовано 3745 пациентов с различной патологией кожи, 264 (7 %) человека отправлены на консультацию к дерматологу, в ходе консультации которого выявлено 83 (31,4 %) паци-

ента с подозрениями на злокачественные новообразования кожи. По результатам гистологического исследования диагностировано 6 (2,3 %) случаев меланом, 5 плоскоклеточных (1,8 %) и 15 (5,7 %) базально-клеточных раков кожи, эффективность акции после очной консультации дерматолога составила 9,85 %. Данные пациентов, осмотренных врачами других специальностей, не учитывались [11].

В 2013 г. в Ростове-на-Дону на базе онкологического диспансера состоялся День борьбы со злокачественными новообразованиями кожи, в рамках которого было обследовано 1045 пациентов. У 311 (29,7 %) из них было заподозрено наличие злокачественной опухоли, 251 (80,7 %) пациент явился на дообследование, в ходе которого в 61 (24,3 %) случае был обнаружен рак кожи, в 20 (7,9 %) – предраковые заболевания. По результатам морфологического исследования диагностировано 2 случая меланомы кожи, остальные злокачественные новообразования относились к опухолям другой морфологии. Эффективность акции с учетом выявленных предраковых заболеваний составила 7,75 % [9].

Учитывая социальную и медицинскую значимость данной патологии, необходимо уделять внимание как профилактике, так и мероприятиям, направленным на раннее выявление ЗНО кожи. Существующие методы работы не дают высоких результатов при проведении акций, связанных с ранней диагностикой рака кожи. В первую очередь это происходит из-за слабой информированности населения. Кроме того, существуют объективные сложности выезда пациентов из отдаленных районов для проведения всех необходимых исследований. Таким образом, поиск новых подходов к работе с населением является ключевой задачей в повышении эффективности скрининга злокачественных новообразований кожи.

Материал и методы

В 25.05.16 в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского состоялась акция, приуроченная к Всемирному дню борьбы с меланомой кожи. Впервые акция проводилась в новом формате, по предварительной записи через электронную почту КККОД. Процедура заключалась в следующем: любой житель края старше 18 лет, желающий принять участие в акции, мог направить фотографию имеющегося у него новообразования кожи, сделанную на фотоаппарат или мобильный телефон, на электронную почту онкологического диспансера. Фотография должна была быть сделана при дневном освещении без фотовспышки и с приложенной к образованию линейкой для его масштабирования. Также к фотографии прикреплялась анкета, в которой пациент отвечал на некоторые вопросы, касающиеся локализации новообразования,

обстоятельств его появления и жалоб. До начала акции проводилась информационная агитация жителей края (даны объявления по телеканалам города, радио и социальным сетям о возможности получить консультацию врача-онколога). Для повышения эффективности предлагаемой программы ранней диагностики все заявки рассматривали два независимых врача-онколога («слепой» контроль обращений) и в течение трех дней отвечали на присланные письма. В случаях, когда человеку необходима была очная консультация, его приглашали на прием в день проведения акции. В иных случаях людям давали рекомендации по наблюдению и лечению новообразований по месту жительства.

Всего в акции было задействовано четыре специалиста: два онколога, осуществляющих первичный прием и забор анализов, врач ультразвуковой диагностики, а также врач-морфолог патологоанатомического бюро. Всем пациентам, пришедшим на акцию, был проведен детальный осмотр новообразований. В случаях, когда установить диагноз при осмотре было затруднительно, использовались методы дерматоскопии, а также проводился соскоб с подозрительных опухолей для цитологического исследования, осуществляемого в течение часа.

Результаты

Всего за период с 23.04.16 по 23.05.16 на электронную почту диспансера пришло 343 письма. По половому признаку пациенты разделились следующим образом: 267 (77,8 %) женщин и 76 (22,2 %) мужчин. Из анамнеза обратившихся установлено, что 157 (58,8 %) пациентов жаловались на зуд в области образования, 86 (32,2 %) – отметили изменение размеров и контуров образований, 24 (8,9 %) – предъявляли жалобы на постоянную травматизацию образований в ходе повседневной жизни.

После двукратного просмотра заявок в 200 (58,3 %) случаях рекомендовано наблюдение или лечение по месту жительства, на очную консультацию в условиях КККОД приглашено 143 (41,7 %) пациента. Из 143 приглашенных: 25 (17,5 %) пациентов не явились на консультацию, 9 (6,3 %) человек пришли без предварительной записи, узнав об акции от знакомых или по социальным сетям в день ее проведения. В ходе беседы с пациентами выяснено, что большинство из них (85 %) узнали об акции в рамках информационной агитации по телевидению, а также из печатных средств массовой информации. Лишь несколько пациентов узнали о проведении мероприятия из социальных сетей. В первую очередь это свидетельствует о низкой популярности социальных сетей у пациентов возрастной группы старше 55 лет, в которой было найдено наибольшее количество ЗНО кожи.

Всего проконсультировано 127 пациентов с различными новообразованиями кожи. Лечение в условиях онкологического диспансера рекомендовано 31 пациенту: 9 (7,1 %) – направлены в КККОД

для оперативного лечения с целью уточнения диагноза, у 22 (17,3 %) больных заподозрены злокачественные опухоли кожи различной локализации; среди них 19 женщин и 3 мужчин. Средний возраст пациентов с подозрением на меланому кожи – $51,8 \pm 6,2$ года, с подозрением на базально-клеточные опухоли кожи – $59,5 \pm 4,4$ года.

Больные с подозрением на ЗНО были распределены на три группы: 7 (31,8 %) – с подозрением на меланому кожи (у 1 пациентки диагностирован синхронный рак правой молочной железы с метастазами в подмышечные лимфоузлы), 14 (63,6 %) – с подозрением на базально-клеточные опухоли, у 1 (4,6 %) пациентки заподозрено лимфопролиферативное заболевание кожи нижних конечностей. Локализация новообразований у пациентов с подозрением на меланому кожи: у 4 (57,1 %) – кожа спины, у 1 (14,3 %) – кожа передней грудной клетки, у 1 (14,3 %) – правая голень, у 1 (14,3 %) – левое предплечье. Локализация новообразований у пациентов с подозрением на базально-клеточную опухоль: у 2 (14,3 %) – базалиомы кожи спины, у 1 (7,1 %) – базалиома кожи правой локтевой области, у 11 (78,6 %) – базалиомы головы и шеи.

Установленными факторами риска в отношении развития данной группы ЗНО явились:

- нордический тип кожи отмечался у 62 (48,8 %) пациентов, принявших участие в акции (1–14 группа кожи по шкале Лушана – пациенты со светлой кожей и русыми волосами), по Фицпатрику 1–2 фототип кожи (1 – восточноевропейский – бледно-белый цвет кожи, кожа очень чувствительна к ультрафиолету; люди с таким типом кожи обычно имеют светлые или рыжие волосы, голубые или зеленые глаза, часто на лице бывают веснушки; 2 – восточноевропейский у 43 (33,9 %) пациентов – цвет кожи от белого до светло-бежевого, для данной группы пациентов характерна высокая чувствительность к ультрафиолету, у людей с таким типом кожи чаще темные волосы, глаза карие или зеленые);

- более 115 (90,6 %) пациентов отмечали ожоги кожи 1–2 раз в год: покраснение кожи после солнечной инсоляции (2 пациента в течение последних 5 лет дважды пребывали в жарких странах по 14 календарных дней);

- постоянная травматизация новообразований кожи в течение длительного времени у 24 (18,9 %) пациентов;

- профессиональные вредности – у 1 (0,8 %) пациента постоянный контакт с типографской краской.

После оперативного лечения диагноз меланомы был подтвержден в 6 случаях из 7 (85,7 %), у одной пациентки с подозрением на меланому диагностирован базально-клеточный рак кожи с наличием очагов гиперпигментации. Диагноз базалиомы кожи подтвержден у 12 (85,7 %) из 14 пациентов, в 1 случае (5,26 %) доказано лимфопролиферативное заболевание – грибовидный микоз (таблица). У 9 человек, направленных на уточнение диагноза, верифицированы доброкачественные новообразования кожи.

Обсуждение

В настоящее время нет эффективного метода скрининга ЗНО кожи, поэтому большинство из мероприятий направлено на максимальное количество осмотров пациентов высококвалифицированными специалистами. Учитывая важность выявления предраковых заболеваний, а также злокачественной патологии на ранних стадиях, разработка новых способов информирования населения должна стать одной из приоритетных задач здравоохранения. Специалисты КККОД планируют расширение целевой аудитории для подобных акций за счет более тесного сотрудничества со средствами массовой информации, в первую очередь с телевидением и печатными изданиями, большинство (85 %) пациентов узнали об акции из этих источников информации. Кроме того, необходима разработка новых форматов оповещения граждан через социальные сети и другие СМИ. Информационная агитация является наиболее важным звеном при проведении скрининговых акций по выявлению ЗНО, однако нельзя забывать и о том, что не всем пациентам, желающим прийти на очный осмотр, он будет необходим. Важным является тот факт, что количество мужчин (22,2 %), принявших участие в акции, меньше количества женщин (77,8 %), что свидетельствует о том, что в будущем нужно сделать упор на привлечение

Таблица

Распределение пациентов по нозологиям и локализации новообразований кожи после оперативного лечения

Нозология	Локализация опухоли					
	Кожа спины	Кожа передней грудной стенки	Кожа правой голени	Кожа левого предплечья	Кожа головы и шея	Кожа нижних конечностей
Базально-клеточный рак	4 (15,8 %)	–	–	–	9 (47,4 %)	–
Меланома кожи	3 (15,8 %)	1 (5,3 %)	1 (5,3 %)	1 (5,3 %)	–	–
Лимфопролиферативные заболевания	–	–	–	–	–	1 (5,3 %)

мужского контингента, например, за счет большего взаимодействия с руководством крупных предприятий города, агитационных программ, а также возможности проведения очных осмотров в нерабочее время.

Заключение

В рамках акции, организованной КККОД, доля выявленной злокачественной патологии кожи составила 15,4 % от общего числа очных консультаций, что говорит о высоком потенциале данного подхода, который превосходит по эффективности

ряд имеющихся программ скрининга ЗНО данной локализации. Специалистами КККОД был предложен формат акций по диагностике злокачественных новообразований кожи, заключающийся в планировании маршрутизации пациентов с подозрением на ЗНО от начала дистанционного приема до очной консультации, включающей в себя, помимо рутинных методов, дерматоскопию, УЗИ регионарных лимфатических узлов и цитологическое исследование, что позволило поставить диагноз, а также решить вопрос о дальнейшей тактике наблюдения и лечения пациента в день приема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавринчук А.С., Марочко А.Ю. Рак кожи: факторы риска, эпидемиология в России и в мире. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6: 89.
2. Индилова Н.И., Юрченко А.И., Кузьмина Т.С., Потеев Н.Н., Ткаченко С.Б., Червоная Л.В., Колобяков А.А. Современные возможности комплексной диагностики базально-клеточного рака кожи. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2010; 2: 10–15.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность). М., 2017; 250 с.
4. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке. Научный результат. Серия «Медицина и фармация». 2015; 4 (6): 79–86.
5. Скрининг для выявления рака кожи: положения рекомендаций американской рабочей группы по профилактике (USPSTF). Доказательная медицина и клиническая эпидемиология. 2009; 2 (2): 24–25.
6. Модестов А.А., Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Клименко М.П., Гаас Е.Н. Онкологическая заболеваемость в

Красноярском крае. Российский онкологический журнал. 2016; 1–2; 76–81.

7. Белялова Н.С., Белялов Ф.И. Скрининг рака наиболее распространенных локализаций. Клиническая медицина. 2005; 10: 4–9.

8. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. М., 2009; 224 с.

9. Кум О.И., Дурицкий М.Н., Шелякина Т.В., Максимова Н.А., Легостаев В.М. Современные пути оптимизации организационных форм профилактики злокачественных новообразований. Современные проблемы науки и образования. 2015; 4: 293.

10. Bray F., Ferlay J., Laversanne M., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., Steliarova-Foucher E., Swaminathan R., Antoni S., Soerjomataram I., Forman D. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publication. 2014; 10 (164): 1436.

11. Rat C., Grimault C., Quereux G., Dagorne M., Gaultier A., Khammari A., Dreno B., Nguyen J.M. Proposal for an annual skin examination by a general practitioner for patients at high risk for melanoma: a French cohort study. BMJ Open. 2015 Jul 29; 5 (7): e007471. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007471.

Поступила 9.02.17

Принята в печать 24.03.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Модестов Андрей Арсеньевич, кандидат медицинских наук, доцент, главный врач, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия). E-mail: priem@onkolog24.ru. SPIN-код: 3744-7101.

Семёнов Эдуард Васильевич, врач-онколог, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия). E-mail: Semenov_KrasGMU@mail.ru. SPIN-код: 5021-3613.

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» (г. Красноярск, Россия). E-mail: zukov.ra@krasgmu.ru. SPIN-код: 3632-8415.

Слепов Евгений Владимирович, кандидат биологических наук, заведующий отделением прогностических и молекулярных методов, КГБУЗ им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия). E-mail: slepov99@mail.ru. SPIN-код: 2097-0304.

Еремина Екатерина Николаевна, врач-онколог, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия). E-mail: Eremina.catia2010@yandex.ru.

Гаас Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск, Россия). E-mail: priem@onkolog24.ru.

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

NEW APPROACHES TO THE ORGANIZATION OF SKIN CANCER SCREENING

A.A. Modestov^{1,2}, E.V. Semjonov^{1,2}, R.A. Zukov^{1,2}, E.V. Slepov¹, E.N. Eremina¹, E.N. Gaas¹

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia¹
16, 1st Smolenskaya Street, 660133-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: Semenov_KrasGMU@mail.ru¹

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky of the Russian Federation
Ministry of Health, Krasnoyarsk, Russia²

1, Partizana Zeleznayka Street, 660022-Krasnoyarsk, Russia²

Abstract

Skin cancer is the most common type of cancer in the Russian Federation. Despite the high incidence rate of skin cancer, there is no single standard for screening to identify this disease at an early stage, therefore, screening programs for detecting premalignant lesions and skin cancer at early stages are of great importance. The article describes the results of the action dedicated to the World Day against melanoma, held in Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky. Selection of participants was based on electronic applications, including photographs of skin lesions taken by the patients themselves. Out of the 343 people who applied, 143 (41.7 %) persons were selected for physician's consultation. There were revealed 6 cases of melanoma, 13 basal cell tumors, and 1 lymphoproliferative disorders of the skin.

Key words: skin cancer, melanoma, screening, early detection, prevention.

REFERENCES

1. Vavrinchuk A.S., Marochko A.Yu. Skin cancer: risk factors, epidemiology in Russia and in the World. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6: 89. [in Russian].
2. Indilova N.I., Jurchenko A.I., Kuz'mina T.S., Potekaev N.N., Tkachenko S.B., Chervonnaja L.V., Kolobjakov A.A. Modern possibilities of comprehensive diagnosis of basal cell skin cancer. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja dermatokosmetologija*. 2010; 2: 10–15. [in Russian]
3. Kaprin A.D., Starinski V.V., Petrova G.V. Malignant disease in Russia (incidence and mortality). Moscow, 2017; 250 p. [in Russian]
4. Golivets T.P., Kovalenko B.S. An analysis of the global and Russian trends of cancer incidence in the XXI century. *Nauchnyy rezul'tat. Seriya «Meditsina i farmatsiya»*. 2015; 4 (6): 79–86. [in Russian]
5. Screening for skin cancer: provisions of the recommendations of the American working group on prevention (USPSTF) *Dokazatel'naja medicina i klinicheskaja jepidemiologija*. 2009; 2 (2): 24–25. [in Russian]
6. Modestov A.A., Safonov I.P., Zukov R.A., Slepov E.V., Klime-nok M.P., Gaas E.N. Oncological morbidity in the Krasnoyarsk Territory. *Rossijskij onkologicheskij zhurnal*. 2016; 1–2: 76–81. [in Russian]
7. Belyalova N.S., Belyalov F.I. Cancer screening most common local-izations. *Klinicheskaya meditsina*. 2005; 10: 4–9. [in Russian]
8. Zaridze D.G. Prevention of cancer. Guidelines for physicians. Moscow, 2009; 224 p. [in Russian].
9. Kit O.I., Durickij M.N., Sheljakina T.V., Maksimova N.A., Legostaev V.M. Modern ways of optimization of the organizational forms of malignant neoplasms prevention. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4: 293. [in Russian]
10. Bray F., Ferlay J., Laversanne M., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., Steliarova-Foucher E., Swaminathan R., Anton S., Soerjomataram I., Forman D. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publication. 2014; 10 (164): 1436.
11. Rat C., Grimault C., Quereux G., Dagorne M., Gaultier A., Kham-mari A., Dreno B., Nguyen J.M. Proposal for an annual skin examination by a general practitioner for patients at high risk for melanoma: a French cohort study. *BMJ Open*. 2015 Jul 29; 5 (7): e007471. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007471.

Received 9.02.17
Accepted 24.03.17

ABOUT THE AUTHORS

Modestov Andrey A., MD, PhD, Associate Professor, Chief Physician of the Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: priem@onkolog24.ru. SPIN-code: 3744-7101.

Semenov Eduard V., MD, oncologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: Semenov_KrasGMU@mail.ru. SPIN-code: 5021-3613.

Zukov Ruslan A., MD, DSc, Head of the Department of Oncology and Radiotherapy with a Course of Professional Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: zukov.ra@krasgmu.ru. SPIN-code: 3632-8415.

Slepov Evgeny V., PhD, Head of the Department of Molecular and Prognostic methods, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: Slepov99@mail.ru. SPIN-code: 2097-0304.

Eremina Ekaterina N., MD, oncologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: Eremina.catia2010@yandex.ru.

Gaas Elena N., MD, PhD, Deputy Chief Doctor, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: priem@onkolog24.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Полежаева И.С., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Опыт применения гипотермии волосистой части кожи головы для профилактики алопеции при проведении химиотерапии. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 66–70. – DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-66-70

For citation: Polezhaeva I.S., Starceva Zh.A., Goldberg V.E., Popova N.O. Experience of scalp cooling for prevention chemotherapy-induced hair loss. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 66–70. - DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-66-70

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОТЕРМИИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ КОЖИ ГОЛОВЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АЛОПЕЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

И.С. Полежаева¹, Ж.А. Старцева^{1,2}, В.Е. Гольдберг¹, Н.О. Попова¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: ispolezhaeva@gmail.com¹

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия²
634050, г. Томск, пр. Ленина, 30²

Аннотация

Представлены непосредственные результаты использования аппарата Orbis II Рахман для профилактики алопеции при проведении системной химиотерапии. Было проведено 98 сеансов локальной гипотермии волосистой части головы у 32 пациентов. У 24 человек (80 %) волосы сохранены в полном объеме. Уровень комфортности при проведении процедуры составил 87 %. Чаще всего гипотермия проводилась пациентам с диагнозом рак молочной железы – 55 сеансов. В 88 % случаев волосы сохранены в полном объеме, у 12 % отмечалась алопеция I и II степени. Использование методики охлаждения волосистой части кожи головы улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: алопеция, гипотермия волосистой части кожи головы, химиотерапия, рак молочной железы.

При проведении химиотерапии пациент и лечащий врач сталкиваются с проблемой возникновения побочных эффектов [1]. Один из них – тотальная или частичная алопеция, которая является следствием токсического действия цитостатиков на волосные луковицы. Потеря волос нередко становится причиной фрустрации, депрессии, других эмоциональных расстройств у пациентов, особенно у женщин. Многие больные, получавшие системную полихимиотерапию, утверждали, что алопеция была побочным эффектом, вызывающим наибольшую психологическую травму [2], что оказывает отрицательное воздействие на социальную активность и межличностные взаимоотношения, а в 8 % случаев приводит к отказу от химиотерапии [3].

Большинство методов профилактики алопеции направлены на усиление роста волос. С этой целью после курса химиотерапии используются настои растений, содержащих в своем составе жгучие вещества, такие как красный перец, крапива жгучая. За счет раздражающего действия веществ резко усиливается кровоток в коже волосистой части головы, что способствует усилению роста волос. Схожим эффектом обладает препарат Minoxidil,

который оказывает сосудорасширяющее действие, стимулируя кровообращение. Однако применение данных средств не предотвращает собственно токсического воздействия цитостатиков на луковицы [4]. Разработка методик, позволяющих сохранить волосы, началась в 1970-х годах, когда стала применяться гипотермия волосистой части кожи головы с использованием льда или охлажденного воздуха. Суть методики заключается в глубоком охлаждении, что приводит к резкому сужению артериальных сосудов и снижению уровня кровотока и лимфотока в охлаждаемых областях. Ограничение гемо- и лимфоциркуляции обеспечивает нарушение доставки химиопрепаратов к волосным фолликулам и предупреждает их накопление. При охлаждении резко снижается метаболизм тканей, рецепторы перестают фиксировать препараты на мембранах клеток.

В онкологической практике используются два метода охлаждения кожи головы. В первом случае используются заполненные гелем шлемы, которые были заморожены до температуры –50 °С. Для поддержания нужной температуры шлемы в процессе химиотерапии несколько раз меняются. Примерами использования данной методики являются ап-

параты ChemoCap (Canada), Elasto-Gel™ Cold Caps (Southwest Technologies, Akromed Inc.) и Penguin Cold Caps (Medical Specialities Of California) [4]. После сеанса химиотерапии температуру таким же образом поддерживают еще в течение 1–4 ч в зависимости от активности применяемого цитостатика. Неудобством данной методики является необходимость частой замены шлемов. Более современной методикой является использование специального капюшона, соединенного с охлаждающей машиной, в которой непрерывно циркулирует хладагент, что позволяет поддерживать заданную температуру в течение длительного времени без замены шлема. Аппаратами, в которых используется жидкость для циркуляции, являются системы Paxman (PCS-1 и 2, Orbis) и Dignitana (DigniCap™), в то время как в Amit Technology (SCSII™) применяется охлажденный воздух [4].

Исследования в данной области не столь обширны, как по профилактике других побочных явлений химиотерапии. По данным P.M. Breed et al. [3], эффективность охлаждения была продемонстрирована в 5 из 6 рандомизированных исследований, результаты которых подкреплены множеством убедительных нерандомизированных исследований с историческими контрольными данными. Хорошие данные достигаются в особенности при использовании антрациклинов или таксанов. Открытое нерандомизированное исследование с включением 94 пациентов, проведенное в 1997–2000 гг. в 8 медицинских учреждениях Великобритании, показало высокую эффективность методики с минимальными побочными эффектами. При применении системы ORBIS достигнуты положительные результаты по шкале ВОЗ у 89 % из общего контингента пациентов и у 87 % специально отобранных больных, получавших 5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид. При оценке степени комфортности процедуры по охлаждению кожи головы 85 % пациентов назвали ее очень комфортной, достаточно комфортной или комфортной и только 15 % пациентов охарактеризовали ее как некомфортную или очень некомфортную [5].

В датском реестре охлаждения кожи головы собраны данные по 1411 пациентам, проходившим подобную процедуру во время проведения химиотерапии в 28 датских больницах с января

2006 по декабрь 2009 г. При использовании системы Paxman PSC1 или PSC2 половина пациентов не носили головные уборы в ходе последнего курса охлаждения кожи головы. Лучшие результаты наблюдались при монотерапии таксанами: 94 % пациентов, получавших доцетаксел, и 81 % пациентов, получавших паклитаксел, не носили головной убор [6].

В нашей стране внедрение методики охлаждения кожи головы в процессе химиотерапии находится на начальном этапе, что послужило основанием для настоящего исследования.

Материал и методы

С января 2015 г. в НИИ онкологии Томского НИМЦ используется аппарат Orbis II Paxman (United Kingdom) для предотвращения выпадения волос. Аппарат состоит из небольшого холодильного блока, содержащего ORBIS C – хладагент, основой которого является соляной раствор, циркулирующий при температуре –4 °С по проводникам хладагента к охлаждающим шапочкам, которые облегают голову пациента. Возможность плотного прилегания обеспечивается вариабельностью размеров: XS, S, M, L, XL с цветовой кодировкой, что позволяет подобрать шлем в соответствии с размером головы пациента. Поверх силиконовой шапочки крепится покрытие из неопренового материала, изолирующее шапочку от комнатных температур и впитывающее образующийся конденсат. Неопреновое покрытие оснащено регулируемыми ремнями, с помощью которых достигаются максимальное прилегание к коже и надежная фиксация. Сеанс охлаждения волосистой части кожи головы проводится в три этапа:

- предварительное охлаждение, за 20–30 мин до начала введения химиопрепаратов;
- во время введения препаратов;
- охлаждение после окончания введения цитостатиков: от 45 до 120 мин.

Существует ряд противопоказаний для проведения процедуры охлаждения: лейкопения, лимфома и другие гематологические злокачественные заболевания (так как возможно сохранение опухолевых клеток); аллергия на холод; синдром холодовой агглютинации; метастазы в кожу головы; предстоящая лучевая терапия на область черепа. Рекомен-

Таблица 1

Количество сеансов локальной гипотермии волосистой части головы у пациентов с различными злокачественными новообразованиями

Диагноз	Количество сеансов гипотермии
Рак молочной железы	55 (56 %)
Рак желудка	21 (22 %)
Рак яичников	9 (9 %)
Саркома мягких тканей	6 (6 %)
Рак шейки матки	5 (5 %)
Рак тела матки	1 (1 %)
Гепатоцеллюлярный рак	1 (1 %)

Таблица 2

Количество сеансов локальной гипотермии аппаратом Orbis II Рахман при различных схемах химиотерапии

Схема химиотерапии	Количество сеансов
Паклитаксел 175 мг/м ² , внутривенно	13
Цисплатин 75 мг/м ² , внутривенно	5
Паклитаксел 175 мг/м ² , интраперитонеально	6
Цисплатин 75 мг/м ² , интраперитонеально	8
Доксорубин 90 мг/м ² , внутривенно	1
Доксорубин 50 мг/м ² , внутривенно	19
Циклофосфан 500 мг/м ² + 5-фторурацил 750 мг/м ² , внутривенно	5
Таксотер 75 мг/м ² , внутривенно	19
Элоксатин 135 мг/м ² , внутривенно	3
Цисплатин 75 мг/м ² + Паклитаксел 175 мг/м ² , внутривенно	1
Доксорубин 50 мг/м ² + Холоксан 3,2 г/м ² , внутривенно	3
Карбоплатин 400 мг/м ² + Паклитаксел 175 мг/м ² , внутривенно	2
Карбоплатин 400 мг/м ² + Доксорубин 50 мг/м ² , внутривенно	1
Таксотер 75 мг/м ² + Цисплатин 75 мг/м ² , внутривенно	1
Доксорубин 50 мг/м ² + Цисплатин 75 мг/м ² , внутривенно	1
Ифосфамид 2,5 г/м ² + Дакарбазин 250 мг/м ² + Доксорубин 20 мг/м ² , внутривенно	3
ФАС: Доксорубин 50 мг/м ² + Циклофосфан 500 мг/м ² + 5-фторурацил 750 мг/м ² , внутривенно	7

дации по времени охлаждения кожи головы после введения цитостатиков разработаны с учетом пиковых показателей концентрации препарата в плазме, времени его полувыведения, потенциала взаимодействия при использовании нескольких химиотерапевтических агентов, а также опыта текущих пользователей системы Рахман.

В течение 2015 г. в НИИ онкологии Томского НИМЦ система Orbis II Рахман использовалась у 32 пациентов (31 женщина и 1 мужчина), которые в зависимости от локализации злокачественных новообразований (табл. 1) получали различные комбинации химиотерапевтических препаратов (табл. 2), всего проведено 98 сеансов охлаждения. При каждом сеансе охлаждения кожи головы проводилось анкетирование пациентов, комфортность процедуры оценивалась по 10-балльной шкале.

Результаты

Все пациенты перенесли процедуру удовлетворительно. 71 % больных отмечают высокую комфортность (9–10 баллов), 16 % оценили на 8 баллов, 13 % – на 2–6 баллов. В одном случае сеанс был прерван из-за выраженного озноба. Кроме того, среди побочных явлений в 1 случае отмечался риносинусит, в 1 случае – обострение шейного остеохондроза. Половина всех случаев побочных эффектов была связана с преходящими головными болями и головокружением (у 25 % пациентов). Однако головная боль была умеренно выражена и не причиняла серьезного беспокойства. В целом можно отметить хорошую переносимость данной процедуры.

Результаты предупреждения алопеции оценивались по критериям CTC-NCIC. У 24 (80 %) человек волосы сохранены в полном объеме. За-

фиксировано по одному случаю алопеции I степени (легкое выпадение волос) при использовании схемы доксорубин – 50 мг/м² + таксотер – 75 мг/м², внутривенно и III степени (тотальное выпадение) при использовании схемы ифосфамид – 2,5 г/м² + дакарбазин – 250 мг/м² + доксорубин – 20 мг/м², внутривенно. У 4 (14 %) больных отмечена II степень алопеции, которая наблюдалась по одному случаю при следующих схемах химиотерапии: доксорубин – 50 мг/м² + таксотер – 75 мг/м², внутривенно; паклитаксел – 175 мг/м², внутривенно + цисплатин – 75 мг/м², интраперитонеально + паклитаксел – 175 мг/м², интраперитонеально (в 1, 2 и 8-й дни); карбоплатин – 400 мг/м² + доксорубин – 50 мг/м², внутривенно; цисплатин – 75 мг/м² + паклитаксел – 175 мг/м², внутривенно.

Выводы

Общая эффективность применения локальной гипотермии волосистой части кожи головы для профилактики алопеции при химиотерапии составила 80 %. Наиболее эффективным оказалось использование данной методики при химиотерапии по схеме доксорубин + циклофосфан + 5-фторурацил, доксорубин + паклитаксел, таксотер. Уровень комфортности при проведении процедуры охлаждения достигал 87 %. Полученные данные подтверждают тот факт, что использование методики охлаждения волосистой части кожи головы улучшает качество жизни пациентов. Следует отметить, что это первое применение данной процедуры в нашем учреждении. Учитывая полученный положительный опыт, планируются расширение категории пациентов и оценка дальнейших результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хричкова Т.Ю., Гольдберг В.Е., Жданов В.В., Попов Д.Н., Тузи-ков С.А., Афанасьев С.Г., Дыгай А.М. Механизмы гематологической токсичности цисплатина и кселоды в условиях комбинированной терапии больных диссеминированным раком желудка. Сибирский научный медицинский журнал. 2005; № 4 (118): 64–68.
2. Auvinen P.K., Mahonen U.A., Soininen K.M., Paananen P.K., Ranta-Koponen P.H., Saavalainen I.E., Johansson R.T. The effectiveness of a scalp cooling cap in preventing chemotherapy-induced alopecia. *Tumori*. 2010; 96 (2): 271–275.
3. Breed W.P., van den Hurk C.J., Peerbooms M. Presentation, Impact and Prevention of Chemotherapy-induced Hair Loss. *Expert Rev Dermatol*. 2011; 6 (1): 109–125.
4. van den Hurk C.J., Mols F., Vingerhoets A.J., Breed W.P. Impact of alopecia and scalp cooling on the well-being of breast cancer patients. *Psycho-oncology*. 2010; 19 (7): 701–709. doi: 10.1002/pon.1615.
5. van den Hurk C.J., Peerbooms M., van de Poll-Franse L.V., Nortier J.W., Coebergh J.W., Breed W.P. Scalp cooling for hair preservation and associated characteristics in 1411 chemotherapy patients – Results of the Dutch Scalp Cooling Registry. *Oncologica*. 2012; 51: 497–504. doi: 10.3109/0284186X.2012.658966.
6. UK Study of Efficacy. Paxman [Internet] [cited 06.06.2016]. Available from: <http://paxmanscalpcooling.com>.

Поступила 27.06.16
Принята в печать 16.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Полежаева Ирина Сергеевна, врач-онколог отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: ispolezhaeva@gmail.com. SPIN-код: 4849-3856.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310.

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

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

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

EXPERIENCE OF SCALP COOLING FOR PREVENTION CHEMOTHERAPY-INDUCED HAIR LOSS

I.S. Polezhaeva¹, Zh.A. Starceva^{1,2}, V.E. Goldberg¹, N.O. Popova¹

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

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: ispolezhaeva@gmail.com¹

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia²

30, Lenina avenue, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

Short-term results of using Orbis II Paxman device for prevention of chemotherapy-induced alopecia were analyzed. A total of 98 sessions of scalp cooling were performed in 32 patients. Twenty-four (80 %) scalp-cooled patients had good hair preservation. The level of comfort during the procedure was 87 %. Patients with breast cancer underwent 55 scalp cooling sessions. Good hair preservation was observed in 88% of cases. Grade 1 and 2 alopecia was observed in 12% of patients. Thus, the data obtained confirm that the use of scalp cooling methods can improve the quality of life for patients receiving chemotherapy.

Key words: alopecia, scalp cooling, chemotherapy, breast cancer

REFERENCES

1. Khrichkova T.Yu., Goldberg V.E., Zhdanov V.V., Popov D.N., Tuzikov S.A., Afanasyev S.G., Dygai A.M. Mechanisms of hematological toxicity of Cisplatin and Xeloda in the conditions of combined therapy of the patients with metastatic gastric cancer. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2005; 4 (118): 64–68. [in Russian]
2. Auvinen P.K., Mahonen U.A., Soininen K.M., Paananen P.K., Ranta-Koponen P.H., Saavalainen I.E., Johansson R.T. The effectiveness of a scalp cooling cap in preventing chemotherapy-induced alopecia. *Tumori*. 2010; 96 (2): 271–275.
3. Breed W.P., van den Hurk C.J., Peerbooms M. Presentation, Impact and Prevention of Chemotherapy-induced Hair Loss. *Expert Rev Dermatol*. 2011; 6 (1): 109–125.
4. van den Hurk C.J., Mols F., Vingerhoets A.J., Breed W.P. Impact of alopecia and scalp cooling on the well-being of breast cancer patients. *Psycho-oncology*. 2010; 19 (7): 701–709. doi: 10.1002/pon.1615.
5. van den Hurk C.J., Peerbooms M., van de Poll-Franse L.V., Nortier J.W., Coebergh J.W., Breed W.P. Scalp cooling for hair preservation and associated characteristics in 1411 chemotherapy patients – Results of the Dutch Scalp Cooling Registry. *Oncologica*. 2012; 51: 497–504. doi: 10.3109/0284186X.2012.658966.
6. UK Study of Efficacy. Paxman [Internet] [cited 06.06.2016]. Available from: <http://paxmanscalpcooling.com>.

Received 27.06.16
Accepted 16.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Polezhaeva Irina S., MD, Physician, Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: ispolezhaeva@gmail.com. SPIN-code: 4849-3856.

Startseva Zhanna A., MD, DSc, Head of Radiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-code: 8121-0310.

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

Popova Natalia O., MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-код: 7672-1029.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-71-81

УДК: 616-006.04-08:576.8.097.2:615.37

Для цитирования: *Водолажский Д.И., Кит О.И., Могушкова Х.А., Пушкин А.А., Тимошкина Н.Н.* Раковые тестикулярные антигены в иммунотерапии злокачественных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 71–81. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-71-81

For citation: *Vodolazhsky D.I., Kit O.I., Mogushkova Kh.A., Pushkin A.A., Timoshkina N.N.* Cancer testis antigens in cancer immunotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 71–81. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-71-81

РАКОВЫЕ ТЕСТИКУЛЯРНЫЕ АНТИГЕНЫ В ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Д.И. Водолажский, О.И. Кит, Х.А. Могушкова, А.А. Пушкин, Н.Н. Тимошкина

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г.

Ростов-на-Дону, Россия

344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Аннотация

Низкая токсичность, онкоспецифичность, иммуногенность и относительно частая экспрессия во многих типах рака СТ-антигенов послужили основанием для их использования в иммунотерапии онкологических заболеваний. В настоящем обзоре представлены данные использования СТ-антигенов в новых клинических подходах контроля злокачественного процесса, развитых из представлений о механизмах противоопухолевого иммунитета. В частности, освещены результаты применения ингибиторов иммунных контрольных точек, коррекции иммунного ответа извне путем вакцинации культивированными *ex vivo* дендритными клетками, натуральными киллерами, Т-лимфоцитами; индукции и синхронизации экспрессии СТА с помощью ДНК гипометилирующих агентов для повышения иммуногенности раковых клеток и др. В итоге демонстрируется необходимость переосмысления современных клинических стратегий в отношении как выбора химиотерапевтических агентов, так и дизайна иммунотерапии, что в перспективе существенно повысит эффективность лечения рака.

Ключевые слова: раковый тестикулярный антиген, канцерогенез, иммунотерапия.

С открытием раковых тестикулярных антигенов (РТА) человека, или Cancer Testis Antigens (СТА), экспрессирующихся избирательно в опухолях различного гистологического происхождения, а в нормальных тканях – только в семенниках и плаценте, расширились возможности разработки новых специфических иммунотерапевтических подходов для лечения злокачественных новообразований. Более 20 лет назад Бун с соавт. сообщили о первом успешном клонировании антигена опухоли человека, который был назван антиген-1 меланомы (MAGE-1). MAGE-1 вызывал выраженный ответ аутологических цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) у пациента с меланомой [1]. Термин «раковый тестикулярный антиген» был введен Old и Chen в 1998 г. [2]. В настоящее время известно более 200 белков этой группы, и их число постоянно растет [3].

В данном обзоре предпринята попытка систематизации информации о клинических перспективах

СТА в качестве терапевтических агентов в новых схемах лечения, потенциально способных улучшить прогноз для онкологических больных.

Краткие сведения о биологии СТА

В базу данных, созданную в Ludwig Institute for Cancer Research, внесено 70 семейств СТА [3]. Все СТ-антигены разделяют на два подкласса по месту хромосомной локализации кодирующих их генов [4].

Х-СТ-антигены – самый многочисленный подкласс СТА, которые локализуются на Х-хромосоме и представляют собой мультигенные семейства (MAGE, GAGE, SSX, CT45 и др.), организованные в кластеры. Примечательно, что 10 % генов на Х-хромосоме принадлежат к семействам Х-СТА. Экспрессия Х-СТА широко распространена в опухолях, однако она значительно варьирует в зависимости от гистотипа неоплазии (таблица).

Подкласс non-Х-СТА кодируется однокопийными генами, расположенными на аутосомах и

Экспрессия СТА в разных типах злокачественных опухолей

Тип опухоли	Наименование СТА	Частота экспрессии	Ссылки
Меланома	NY-ESO-1	34 %	[12]
	MAGE-A3	76 %	[46]
	BAGE	17–27 %	[21, 40]
Немелкоклеточный рак легкого	MAGE-A3	60 %	[40]
	MAGE-B1	11 %	[40]
	SPAG9	53 %	[58]
Рак простаты	NY-ESO-1	25–39 %	[12, 19]
	SPAG9	54 %	[32]
	NY-ESO-1	10 %	[33]
Колоректальный рак	MAGE-A8	44 %	[22]
	MAGE-A1	12 %	[33]
	MAGE-A4	22 %	[33]
	MAGE-A3	27 %	[33]
	SPAG9	74 %	[26]
Рак мочевого пузыря	NY-ESO-1	32 %	[31]
	MAGE-A3	57 %	[31]
	SPAG9	81 %	[27]
Плоскоклеточный рак пищевода	MAGE-A3	75 %	[59]
	MAGE-A1	67 %	[28]
	MAGE-A3	39 %	[28]
	GAGE1-6	36 %	[28]
	GAGE1-2	30 %	[28]
Гепатокарцинома	BAGE	21 %	[28]
	SPAG9	47 %	[60]
	NY-ESO-1	33 %	[12]
Рак молочной железы	SPAG9	88 %	[51]
Рак шейки матки	SPAG9	82 %	[18]
Рак мозга (астроцитомы)	SPAG9	63 %	[61]

распределенными по всему геному (BAGE, HAGE, SP17 и др.). поп-Х-СТ-антигены обычно экспрессируются в мужских половых клетках на более поздних стадиях дифференцировки, например, в сперматocyтах на мейотических и постмейотических стадиях, и большинство антигенов этого подкласса реже экспрессируются в онкотрансформированных клетках (таблица). Исключение составляет сперматозоид-ассоциированный антиген 9 (SPAG9), который, по-видимому, широко представлен в самых разных типах рака, что определило интенсивные исследования последних лет SPAG9 в качестве биомаркера и мишени для иммунотерапии [5–12].

Следует отметить, что некоторые СТА идентифицированы во вспомогательных тканях семенников, в поджелудочной железе, печени, матке и селезенке [13, 14]. Однако уровни мРНК генов СТА в соматических тканях составляют, как правило, <1 % от их экспрессии в семенниках [11, 13, 15]. Тем не менее остается спорным, как именно ограниченная экспрессия некоторых СТА в нормальных соматических тканях влияет на их антигенные свойства и потенциал в качестве терапевтических мишеней.

Всё больше данных об уровнях экспрессии СТА (таблица) и её регуляции [16] позволяют предполагать онкоспецифичные функции данной группы



Рис. 1. Функции СТА в онкогенезе

антигенов (рис. 1), однако их биологическая роль в эмбриональных тканях и опухолях остается ещё малопонятной.

Терапевтический потенциал СТА Иммуногенность СТА

СТА представляют собой антигенные пептиды, которые в сочетании с алло-специфичными HLA 1-го или 2-го класса презентуются иммунной системе, вызывая как цитотоксический, так и гуморальный иммунные ответы [17]. Как упоминалось выше, СТА широко представлены в опухолях (таблица), но не в нормальных тканях, за некоторыми исключениями. В тканях здорового взрослого человека экспрессирующиеся СТ-антигены не доступны для иммунной системы. Например, в семенниках взаимодействию иммунной системы с СТА-белками препятствует наличие гематотестикулярного барьера и отсутствие HLA класса I на поверхности герминальных клеток [18]. В многочисленных работах были продемонстрированы спонтанные гуморальный и клеточный иммунные ответы против экспрессирующихся СТА [9, 15]. Таким образом, с иммунологической точки зрения СТ-антигены можно рассматривать как оптимальные опухоль-специфические мишени.

NY-ESO-1 представляется наиболее иммуногенным из подкласса X-СТ антигенов, вызывая индукцию скоординированных спонтанного гуморального и клеточно опосредованного (цитотоксического) иммунного ответов у пациентов с опухолями, экспрессирующими NY-ESO-1. Антитела в сыворотке крови против NY-ESO-1 были обнаружены при раке щитовидной железы в 36 % случаев [19], раке яичников – в 7–13 %, раке молочной железы – в 16 %, раке мочевого пузыря – в 12,5 %, раке пищевода – в 13 % случаев [20, 21]. NY-ESO-1 экспрессируется у 16 % пациенток с трижды негативным раком молочной железы против 2 % у ER+/HER2-больных, что коррелировало с высоким уровнем гуморального иммунного ответа у значительной части (73 %) этих больных и более выраженным CD8+ Т-клеточным ответом [22]. Антиген SPAG9 (подкласс non-X-СТА) индуцирует гуморальный иммунный ответ в большинстве случаев эпителиального рака яичников (67 %), рака молочной железы (80 %), шейки матки (80 %), толстой и прямой кишки (74 %), а также почечно-клеточного рака (77 %) [9]. В исследовании Kanojia et al. [23] продемонстрировано, что в 74 % образцов опухолей колоректального рака (КРР) присутствовала как генетическая, так и белковая экспрессия SPAG9 антигена, и почти у всех пациентов с экспрессией SPAG9 был отмечен гуморальный ответ (70 %).

Учитывая приведенные наблюдения, пациенты с опухолями, экспрессирующими СТ-антигены, могут получить существенную пользу от целевой иммунотерапии, направленной против СТА.

СТА-вакциноterapia

Результаты обсуждаемых выше исследований дали основание для проведения нескольких клинических испытаний с использованием СТА в качестве вакцинирующих агентов. Такие вакцины, как правило, хорошо переносятся с формированием значимых иммунологических реакций, а также некоторых клинических ответов.

Моновакциноterapia

Исторически раньше были идентифицированы и наиболее тщательно протестированы в клинике три СТ-антигена: MAGE-A3, MAGE-A1 и NY-ESO-1. В одном из первых клинических испытаний MAGE-A3-пептиды были использованы для лечения меланомы HLA-A1-положительных пациентов с опухолями, экспрессирующими соответствующий СТ-антиген. У 7 из 25 пациентов отметили значительную регрессию опухолей, в том числе наблюдали 3 полных ответа. Однако MAGE-A3-специфичные цитотоксические лимфоциты не были обнаружены ни в одном случае [24].

Специфичная экспрессия NY-ESO-1 на поздних стадиях рака предстательной железы (РПЖ) и её отсутствие в образцах доброкачественной гиперплазии предстательной железы [25] стали основанием для клинического исследования иммунотерапии РПЖ. I фаза клинических испытаний вакцинации NY-ESO-1 при гормон-резистентном метастатическом РПЖ показала индукцию антител против NY-ESO-1; наличие CD4+ и CD8+ Т-клеточных ответов [26].

Вакцинация рекомбинантными СТА

Использование рекомбинантных белков предполагает ряд преимуществ, в том числе возможность индуцировать как CD8+, так и CD4+ Т-клеточные ответы; генерировать сопутствующие иммунные реакции против нескольких эпитопов; а также независимость от HLA типа больных.

Первый полноформатный СТА белок, используемый до настоящего времени для противоопухолевой вакцинации, был рекомбинантным MAGE-A3 с D-доменом Haemophilus influenza на N-конце и гистидином (His) на C-конце [27]. В исследовании Kruit et al. [28] после введения рекомбинантного белка MAGE-A3 наблюдали 1 частичный ответ и 4 смешанных ответа у 26 MAGE-A3-положительных пациентов с меланомой III или IV стадии.

Повысить иммуногенность вакцин не только в случае рекомбинантных антигенов призвано введение адъювантов. Так, вакцинация MAGE-A3-положительных больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I или II стадии рекомбинантным белком MAGE-A3 в сочетании с адъювантом AS02B была более эффективной, чем вакцинация без адъювантов [29]. Следующий этап II клинического испытания вакцинирования белком MAGE-A3 на 182 MAGE-A3-положительных пациентах с

НМРЛ IV или II стадии выявил, что улучшение без рецидивной выживаемости было на 33 % выше у MAGE-A3-вакцинированных больных по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [4]. В ходе клинического рандомизированного исследования II фазы (EORTC 16031–18032) на ранее не получавших лечения MAGE-A3-положительных пациентах с неоперабельной меланомой III–IV стадий объективные ответы наблюдали у 5 из 72 (6,9 %), долгосрочную стабилизацию заболевания (>16 нед) – у 11 из 72 пациентов (15,3 %) [30]. Тем не менее III фаза клинического испытания, в которую вошли 1345 MAGE-A3-положительных пациентов с меланомой, показала отсутствие значимых отличий выживаемости без признаков заболевания (DFS) в группе вакцинированных по сравнению с плацебо. Наиболее полное изучение возможностей вакцины с рекомбинантным белком MAGE-A3 в рандомизированном, слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы у 2272 пациентов с НМРЛ (Magrit) также не выявило достоверных эффектов, и работа была досрочно прекращена в 2014 г. Отсутствие эффекта в двух крупных исследованиях поставило вопрос о более тщательном отборе используемого антигена, а также о модификации СТА-вакцин в целях увеличения иммуногенности и достижения более длительного эффекта блокады иммунной толерантности опухоли.

NY-ESO-1 His-меченый рекомбинантный полноразмерный белок, отдельно или с адьювантом сапониновой природы (ISCOMATRIX), был использован в первом клиническом испытании для вакцинирования NY-ESO-1-положительных пациентов с меланомой кожи. Все пациенты, вакцинированные NY-ESO-1 с ISCOMATRIX, продемонстрировали высокий титр анти-NY-ESO-1 антител в сравнении с пациентами, вакцинированными NY-ESO-1 без адьюванта. Вакцина также индуцировала циркулирующие CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, специфические для широкого спектра NY-ESO-1 эпитопов, включая многие ранее неизвестные [31]. Только у 2 из 19 пациентов, вакцинированных NY-ESO-1 с добавлением ISCOMATRIX, проявились рецидивы опухолей по сравнению с 14 из 23 пациентов, получавших плацебо или только NY-ESO-1. Nicolaou et al. [32] в аналогичном исследовании клинической и иммунологической эффективности вакцины NY-ESO-1 в сочетании с ISCOMATRIX у пациентов с меланомой IV стадии или неоперабельной III стадии обнаружили, что, в отличие от минимальной остаточной болезни, пациенты с прогрессирующей меланомой не продемонстрировали клинического ответа на вакцинацию. При сравнении пациенты с прогрессирующей меланомой имели значительно большее количество циркулирующих регуляторных T_{reg}-клеток, ингибирующих активность Т-клеток. Таким образом, выявлена ассоциация между стадией развития меланомы, числом циркулирующих

клеток Treg и клинической и иммунологической эффективностью вакцины против рака NY-ESO1-ISCOMATRIX [33]. Dhodapkar et al. [34] предложен интересный подход доставки NY-ESO1 в дендритные клетки путем слияния антигена с антителом, специфичным для CD205 – пептида клеточной поверхности дендритной клетки, что привело к стабилизации заболевания у 13 из 42 пациентов на фоне гуморального и Т-клеточного ответа.

Возможности мульти-СТА вакцин

Последние данные свидетельствуют об ещё одном способе увеличения клинической эффективности иммунотерапии – за счет использования нескольких антигенов [35]. На начальном этапе разработки мультивакцин предполагали, что их использование позволит предотвратить выживание опухолевых клеток, обусловленное селективной потерей отдельных антигенов-мишеней. Кроме того, комплексное использование онкогенных СТА не требует трудоемкого секвенирования генома для определения антигенов конкретного пациента и синтеза целевого антигена. Многопрофильные антигенные СТА-вакцины можно вводить на ранних сроках после постановки диагноза, предполагалось, что это позволит предотвратить дальнейшее прогрессирование опухоли. Немаловажно, что мультивакцины могут быть предпочтительными для видов рака с низким уровнем соматических мутаций [36].

Клинические исследования II фазы вакцины с использованием искусственно синтезированного пептида MAGE-A4 у больных метастатическим КРП продемонстрировали низкую токсичность вакцины, эффективное индуцирование MAGE-A4-специфических Т-клеточных реакций, экспрессию MAGE-A4-специфических IgG-антител и замедление роста опухоли [37]. В настоящее время завершены клинические испытания MAGE-A4, NYESO-1, PRAME, SSX пептидной вакцино-терапии пациентов с меланомой, лимфомой, миеломой и смешанными солидными опухолями (идентификаторы: NCT01333046, NCT02239861, NCT02291848).

Дендритно-клеточные вакцины (ДКВ)

Метод ДКВ, заключающийся во введении пациентам аутологичных дендритных клеток, выращенных и нагруженных антигенами вне организма, позволяет избежать влияния иммуносупрессивных факторов микроокружения опухоли и нарастить большее число клеток [38, 39]. В качестве антигенной нагрузки ДКВ могут быть использованы MAGE-пептиды (впрочем, как и любые другие). В результате иммунизации активированными таким образом ДКВ были получены частичные или полные клинические ответы, а также увеличение инфильтрации опухолей Т-клетками у пациентов с меланомой, НМРЛ и желудочно-кишечными карциномами [40–42].

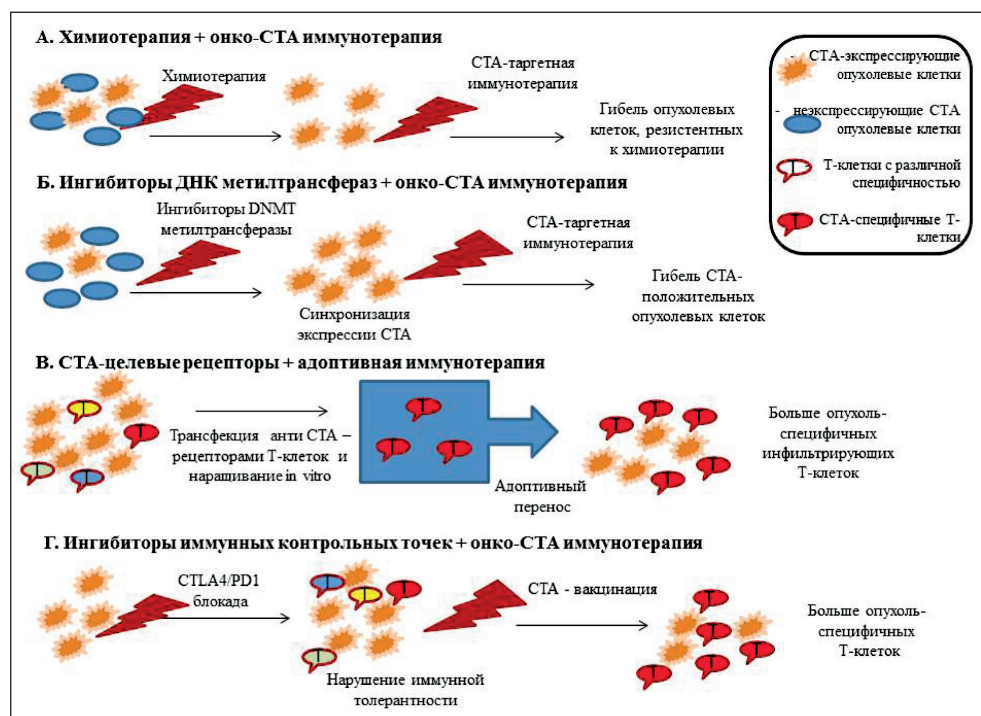


Рис. 2. Комплексная СТА-иммунотерапия: А. СТА-терапия угнетает химиорезистентные опухолевые клетки, получающие селективное преимущество после химиотерапии. Б. Синергизм действия ДНК деметилирующих агентов, стимулирующих СТА-экспрессию в опухолевых клетках, и СТА-специфичной иммунотерапии. В. Использование СТ-антигенов для специфичности адоптивной иммунотерапии. Г. Блокада регуляторных точек иммунитета, снимая иммунную толерантность опухоли, повышает эффективность последующей СТА-вакцинации

В целом вакцинация вообще и с использованием СТ-антигенов в частности, показав в предварительных исследованиях обнадеживающие результаты [39], не стала самостоятельным методом иммунотерапии опухолей [43]. Однако существуют перспективы совместного использования вакцинации с другими методами, синергизм которых поможет преодолеть иммуносупрессивные факторы опухоли.

Комплексное использование СТА

Современные представления о биологии СТА, а также о традиционных способах лечения с данными о том, как эти процедуры влияют на популяцию Т-клеток и иммунную систему в целом, позволили разработать и оптимизировать новые схемы лечения онкологических заболеваний (рис. 2).

Химиотерапия и СТА-вакцинация

Действие цитотоксических противоопухолевых препаратов, например, связывающих микротрубочки или повреждающих ДНК (например, препараты платины), по существу направлено на индуцирование апоптоза в злокачественных клетках. Развивающаяся в ходе лечения устойчивость опухоли не только к применяемому средству, но и к препаратам с другим механизмом действия является основным лимитирующим фактором химиотерапии [44]. Известно несколько СТ-антигенов, связанных с нарушением апоптоза (рис. 1), что делает их главными кандидатами

для иммунотерапии. Клинические исследования фазы I пептидной вакцины, включающей два СТА (RNF43, TOMM34) и последовательности рецепторов VEGFR1 и VEGFR2, в комплексе с терапией пероральными противоопухолевыми препаратами, проводили у 10 больных с неоперабельным раком ободочной и прямой кишки. После одного курса лечения у 1 пациента зафиксировали частичный ответ, у 7 – стабилизацию, у 2 – прогрессирование заболевания. У пациентов из групп с частичным ответом и стабилизацией заболевания отмечалось увеличение пептид-специфических ЦТЛ [45]. В идеальной комбинации традиционная терапия будет губительной для большинства раковых клеток, помимо клеток, которые экспрессируют высокие уровни СТА. Последние уязвимы для индуцированных СТА-специфичных Т-клеток (рис. 2А). Синергизм этих мер, следовательно, приведет к более эффективному лечению.

СТА и эпигенетические препараты

Хорошо охарактеризована роль метилирования промоторов в регуляции экспрессии СТА [16], что дает возможность терапевтически модулировать экспрессию СТА в неопластических клетках, посредством использования ДНК гипометилирующих агентов (ДГА), таких как ингибиторы ДНК-метилтрансфераз – 5-аза-2'-дезокситидин (5-аза-2'-СРВ) и 5-азацитидин. Одновременно ДГА способствуют восстановлению нормальных

функций множества клеточных процессов, в том числе регуляции клеточного цикла, апоптоза и иммунного распознавания [46]. Исследования 5-аза-2-дезоксцитидина *in vitro* продемонстрировали его эффективность в индуцировании и/или существенном увеличении экспрессии нескольких членов различных СТА семейств в опухолевых клетках различных гистотипов [46]. Важно, что приобретенные фенотипические изменения онкотрансформированных клеток поддерживаются популяциями опухолевых клеток и функционально значимы, индуцируя или существенно усиливая их распознавание СТА-специфичными ЦТЛ [46, 47]. Fonsatti et al. [48] продемонстрировали, что после ДГА-терапии одного только изменения уровня антигенов HLA класса I и CD54 на поверхности клеток меланомы достаточно, чтобы существенно повысить их распознавание антиген-специфичными ЦТЛ.

Продemonстрированная индукция спонтанного анти-СТА иммунитета ДГА-агентами стала основанием одобрения 5-аза-2'-дезоксцитидина (5-аза-2'-CPB) или 5-азацитидина для терапии гематологических злокачественных новообразований [49, 50]. Таким образом, сочетание ДГА с СТА-вакцинацией может оказаться полезным для выработки СТА-специфичных Т-клеток (рис. 2Б). Однако из-за онкогенных свойств некоторых СТ-антигенов возможны отрицательные эффекты использования ДГА, такие как индукция ЕМТ-перехода с последующим метастазированием.

СТА-вакцинация и адоптивная терапия

Метод адоптивной терапии с помощью инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов стал развиваться с 1980-х годов, претерпевая многочисленные модификации с целью получения опухоль-специфичного эффекта. Одним из подходов получения большого пула аутологичных онкоспецифичных Т-лимфоцитов стала их трансфекция геном, кодирующим Т-клеточный рецептор, полученный из лимфоцитов пациента или иммунизированных трансгенных мышей (рис. 2В). Успешный опыт лечения Т-лимфоцитами (после трансфекции анти-NY-ESO-1 рецепторов) был продемонстрирован у больных синовиальной саркомой и меланомой [51]. И хотя выбранный подход не вызвал побочных цитотоксических реакций, в других клинических испытаниях, использовавших аутологичные модифицированные анти-MAGE-A3 в качестве рецептора Т-лимфоцитов, была поставлена под вопрос онкоспецифичность MAGE-A3, так как была продемонстрирована перекрестная реактивность использованного СТА с эпитопом MAGE-A12 нормальных клеток мозга и эпитопом сердечного белка тайтина [52, 53]. Другая стратегия комбинации адоптивной Т-клеточной терапии с эпигенетической модификацией ДГА у больных с лимфомой Ходжкина приводила к генерации

MAGE-A4-специфических Т-клеток и увеличению противоопухолевого репертуара Т-клеток без побочных эффектов [54].

СТА и ингибирование иммунных контрольных точек

Терапия ингибиторами иммунных «check-point», чаще ингибиторами PD-1 и CTLA-4, стала востребованной в алгоритме лечения НМРЛ (clinical Trials.gov идентификаторы NCT02453282, NCT02039674), лимфомы Ходжкина и неоплазий с микросателлитной нестабильностью [55]. Ряд результатов свидетельствует о дополнительном противоопухолевом эффекте, полученном путём объединения блокады иммунных контрольных точек с СТА-вакцинацией (рис. 2Г). Доказательства синергического эффекта терапии ипилимумабом (анти-CTLA-4 моноклональное антитело) и NY-ESO-1 вакцинации были получены у пациентов с метастатической меланомой, ранее проходивших химиотерапию [56]. Из 15 пациентов, получавших комплексную иммунотерапию, у 8 зарегистрировали полный или частичный ответ или стабилизацию процесса на фоне полифункционального NY-ESO-1-специфического Т-клеточного ответа. У 5 из 8 пациентов детектировали CD4+ и CD8+ Т-клетки против NY-ESO-1 после введения ипилимумаба.

В упомянутом выше исследовании рекомбинантного NY-ESO1 было предположено, что предварительная терапия с использованием СТА будет усиливать последующее действие CTLA-4 ингибитора [34]. Таким образом, СТА-вакцинация в сочетании с блокадой иммунных контрольных точек потенциально может улучшить терапевтические эффекты.

Заключение

Высокая онкоспецифичность, иммуногенность и относительно частая экспрессия во многих типах рака СТ-антигенов стали основанием для их широкого исследования как агентов вакцинации. Развитие представлений о механизмах противоопухолевого иммунитета стимулировало появление новых подходов для контроля над злокачественным процессом: нарушение иммунной толерантности с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек, коррекция иммунного ответа извне путем вакцинации культивированными *ex vivo* дендритными клетками, натуральными киллерами, Т-лимфоцитами; индукция и синхронизация экспрессии онко-ассоциированных молекул с помощью ДГА для повышения иммуногенности раковых клеток и др. Последние достижения в области иммунной терапии обуславливают необходимость дополнения традиционных методов и переосмысления современных клинических стратегий как в отношении выбора химиотерапевтических агентов, так и дизайна иммунотерапии, что в перспективе существенно повысит эффективность лечения рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T.A. Gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. 1991; 254 (5038): 1643–7.
2. Old L.J., Chen Y.T. New paths in human cancer serology. *J. Exp. Med.* 1998; 187: 1163–1167.
3. Almeida L.G., Sakabe N.J., deOliveira A.R., Silva M.C., Mundstein A.S., Cohen T., Chen Y.T., Chua R., Gurung S., Gnjatich S., Jungbluth A.A., Caballero O.L., Bairoch A., Kiesler E., White S.L., Simpson A.J., Old L.J., Camargo A.A., Vasconcelos A.T. CTdatabase: a knowledge-base of high-throughput and curated data on cancer-testis antigens. *Nucleic acids research*. 2009; 37: 816–819.
4. Brichard V.G., Lejeune D. GSK's antigen-specific cancer immunotherapy programme: pilot results leading to Phase III clinical development. *Vaccine* 25 (Suppl. 2). 2007; B61–71.
5. Garg M., Kanojia D., Salhan S., Suri S., Gupta A., Lohiya N.K., Suri A. Sperm-associated antigen 9 is a biomarker for early cervical carcinoma. *Cancer*. 2009; 115 (12): 2671–2683. doi: 10.1002/cncr.24293.
6. Kanojia D., Garg M., Gupta S., Gupta A., Suri A. Sperm-associated antigen 9 is a novel biomarker for colorectal cancer and is involved in tumor growth and tumorigenicity. *Am J Pathol.* 2011; 178 (3): 1009–1020. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.047.
7. Li H., Peng Y., Niu H., Wu B., Zhang Y., Zhang Y., Bai X., He P. SPAG9 is overexpressed in human prostate cancer and promotes cancer cell proliferation. *Tumour Biol.* 2014; 35 (7): 6949–6954. doi: 10.1007/s13277-014-1947-4.
8. Sinha A., Agarwal S., Parashar D., Verma A., Saini S., Jagadish N., Ansari A.S., Lohiya N.K., Suri A. Down regulation of SPAG9 reduces growth and invasive potential of triple-negative breast cancer cells: possible implications in targeted therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013; 32: 69. doi: 10.1186/1756-9966-32-69.
9. Suri A., Saini S., Sinha A., Agarwal S., Verma A., Parashar D., Singh S., Gupta N., Jagadish N. Cancer testis antigens: A new paradigm for cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2012; 1 (7): 1194–1196. doi:10.4161/onci.20686.
10. Wang Y., Dong Q., Miao Y., Fu L., Lin X., Wang E. Clinical significance and biological roles of SPAG9 overexpression in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013; 81 (2): 266–272. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.04.021.
11. Xie C., Fu L., Liu N., Li Q. Overexpression of SPAG9 correlates with poor prognosis and tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 2014; 35 (8): 7685–7691. doi: 10.1007/s13277-014-2030-x.
12. Yi F., Ni W., Liu W., Pan X., Han X., Yang L., Kong X., Ma R., Chang R. SPAG9 is overexpressed in human astrocytoma and promotes cell proliferation and invasion. *Tumour Biol.* 2013; 34 (5): 2849–2855. doi: 10.1007/s13277-013-0845-5.
13. Chen Y.T., Scanlan M.J., Sahin U., Tureci O., Gure A.O., Tsang S., Williamson B., Stockert E., Pfreundschuh M., Old L.J. A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 94 (5): 1914–1918.
14. Hofmann O., Caballero O.L., Stevenson B.J., Chen Y.T., Cohen T., Chua R., Maher C.A., Panji S., Schaefer U., Kruger A., Lehvaslaiho M., Carninci P., Hayashizaki Y., Jongeneel C.V., Simpson A.J., Old L.J., Hide W. Genome-wide analysis of cancer/testis gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105 (51): 20422–20427. doi: 10.1073/pnas.0810777105.
15. Caballero O.L., Chen Y.T. Cancer/testis (CT) antigens: potential targets for immunotherapy. *Cancer Sci.* 2009 Nov; 100 (11): 2014–21. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01303.x.
16. Кит О.И., Водолажский Д.И., Могушкова Х.А., Пушкин А.А., Межевова И.В., Тимошкина Н.Н. Механизмы регуляции экспрессии раковых тестикулярных антигенов. Современные проблемы науки и образования. 2016; 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25345>.
17. Jager E., Chen Y.T., Drijfhout J.W., Karbach J., Ringhoffer M., Jager D., Arand M., Wada H., Noguchi Y., Stockert E., Old L.J., Knuth A. Simultaneous humoral and cellular immune response against cancer-testis antigen NY-ESO-1: definition of human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-A2-binding peptide epitopes. *J Exp Med.* 1998; 187: 265–270.
18. Kalejs M., Erenpreisa J. Cancer/testis antigens and gametogenesis: a review and “brain-storming” session. *Cancer Cell.* 2005; 5: 4. doi: 10.1186/1475-2867-5-4.
19. Maio M., Coral S., Sigalotti L., Elisei R., Romei C., Rossi G., Cortini E., Colizzi F., Fenzi G., Altomonte M., Pinchera A., Vitale M. Analysis of cancer/testis antigens in sporadic medullary thyroid carcinoma: expression and humoral response to NY-ESO-1. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 748–754.
20. Scanlan M.J., Gout I., Gordon C.M., Williamson B., Stockert E., Gure A.O., Jager D., Chen Y.T., Mackay A., O'Hare M.J., Old L.J. Humoral immunity to human breast cancer: antigen definition and quantitative analysis of mRNA expression. *Cancer Immun.* 2001; 1: 4.
21. Kurashige T., Noguchi Y., Saika T., Ono T., Nagata Y., Jungbluth A., Ritter G., Chen Y.T., Stockert E., Tsushima T., Kumon H., Old L.J., Nakayama E. NY-ESO-1 expression and immunogenicity associated with transitional cell carcinoma: correlation with tumor grade. *Cancer Res.* 2001; 61: 4671–4674.
22. Ademuyiwa F.O., Bshara W., Attwood K., Morrison C., Edge S.B., Karpf A.R., James S.A., Ambrosone C.B., O'Connor T.L., Levine E.G., Miliotto A., Ritter E., Ritter G., Gnjatich S., Odunsi K. NY-ESO-1 cancer testis antigen demonstrates high immunogenicity in triple negative breast cancer. *PLoS One.* 2012; 7 (6): e38783. doi: 10.1371/journal.pone.0038783.
23. Kanojia D., Garg M., Saini S., Agarwal S., Parashar D., Jagadish N., Seth A., Bhatnagar A., Gupta A., Kumar R., Lohiya N.K., Suri A. Sperm associated antigen 9 plays an important role in bladder transitional cell carcinoma. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e81348. doi: 10.1371/journal.pone.0081348.
24. Marchand M., van Baren N., Weynants P., Brichard V., Dreno B., Tessier M.H., Rankin E., Parmiani G., Arienti F., Humblet Y., Boulond A., Vanwijck R., Lienard D., Beauduin M., Dietrich P.Y., Russo V., Kerger J., Masucci G., Jager E., De Greve J., Atzpodien J., Brasseur F., Coulié P.G., van der B.P., Boon T. Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int J Cancer.* 1999; 80: 219–230.
25. Gati A., Lajmi N., Derouiche A., Marrakchi R., Chebil M., Benammar-Elgaied A. NY-ESO-1 expression and immunogenicity in prostate cancer patients. *Tunis Med.* 2011; 89 (10): 779–783.
26. Sonpavde G., Wang M., Peterson L.E., Wang H.Y., Joe T., Mims M.P., Kadmon D., Ittmann M.M., Wheeler T.M., Gee A.P., Wang R.F., Hayes T.G. HLA-restricted NY-ESO-1 peptide immunotherapy for metastatic castration resistant prostate cancer. *Investigational new drugs.* 2014; 32 (2): 235–242. doi:10.1007/s10637-013-9960-9.
27. Marchand M., Punt C.J., Aamdal S., Escudier B., Kruit W.H., Keilholz U., Hakansson L., van B.N., Humblet Y., Mulders P., Avril M.F., Eggermont A.M., Scheibenbogen C., Uiters J., Wanders J., Delire M., Boon T., Stoter G. Immunisation of metastatic cancer patients with MAGE-3 protein combined with adjuvant SBAS-2: a clinical report. *Eur. J. Cancer.* 2003; 39: 70–77.
28. Kruit W.H., van Ojik H.H., Brichard V.G., Escudier B., Dorval T., Dreno B., Patel P., van B.N., Avril M.F., Piperno S., Khammari A., Stas M., Ritter G., Lethe B., Godelaine D., Brasseur F., Zhang Y., van der B.P., Boon T., Eggermont A.M., Marchand M. Phase 1/2 study of subcutaneous and intradermal immunization with a recombinant MAGE-3 protein in patients with detectable metastatic melanoma. *Int J Cancer.* 2005; 117: 596–604.
29. Atanackovic D., Altorki N.K., Stockert E., Williamson B., Jungbluth A.A., Ritter E., Santiago D., Ferrara C.A., Matsuo M., Selvakumar A., Dupont B., Chen Y.T., Hoffman E.W., Ritter G., Old L.J., Gnjatich S. Vaccine induced CD4+ T cell responses to MAGE-3 protein in lung cancer patients. *J Immunol.* 2004; 172 (5): 3289–3296.
30. Kruit W.H., Suciu S., Dreno B., Chiarion-Sileni V., Mortier L., Robert C., Maio M., Brichard V.G., Lehmann F., Keilholz U. Immunization with recombinant MAGE-A3 protein combined with adjuvant systems AS15 or AS02B in patients with unresectable and progressive metastatic cutaneous melanoma: a randomized open-label phase II study of the EORTC Melanoma. *J Clin Oncol.* 2013 Jul 1; 31 (19): 2413–20. doi: 10.1200/JCO.2012.43.7111.
31. Davis I.D., Chen W., Jackson H., Parente P., Shackleton M., Hopkins W., Chen Q., Dimopoulos N., Luke T., Murphy R., Scott A.M., Maraskovsky E., McArthur G., MacGregor D., Sturrock S., Tai T.Y., Green S., Cuthbertson A., Maher D., Miloradovic L., Mitchell S.V., Ritter G., Jungbluth A.A., Chen Y.T., Gnjatich S., Hoffman E.W., Old L.J., Cebon J.S. Recombinant NY-ESO-1 protein with ISCOMATRIX adjuvant induces broad integrated antibody and CD4(+) and CD8(+) T cell responses in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 10697–10702.
32. Nicholaou T., Ebert L.M., Davis I.D., McArthur G.A., Jackson H., Dimopoulos N., Tan B., Maraskovsky E., Miloradovic L., Hopkins W., Pan L., Venhaus R., Hoffman E.W., Chen W., Cebon J. Regulatory T-cell-mediated attenuation of T-cell responses to the NY-ESO-1 ISCOMATRIX vaccine in patients with advanced malignant melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 2166–2173.
33. Morgan R.A., Chinnasamy N., Abate-Daga D., Gros A., Robbins P.F., Zheng Z., Dudley M.E., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Phan G.Q., Hughes M.S., Kammula U.S., Miller A.D., Hesson C.J., Stewart A.A., Restifo N.P., Quezado M.M., Alimchandani M., Rosenberg A.Z., Nath A., Wang T., Bielekova B., Wuest S.C., Akula N., McMahon F.J., Wilde S., Mosetter B., Schendel D.J., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J Immunother.* 2013; 36 (2): 133–151. doi: 10.1097/CJI.0b013e3182829903.
34. Dhodapkar M.V., Sznol M., Zhao B., Wang D., Carvajal R.D., Keohan M.L., Chuang E., Sanborn R.E., Lutzky J., Powderly J., Kluger H., Tejwani S., Green J., Ramakrishna V., Crocker A., Vitale L., Yellin M., Davis T.

Keler T. Induction of antigen-specific immunity with a vaccine targeting NY-ESO-1 to the dendritic cell receptor DEC-205. *Sci Transl Med*. 2014; 6 (232): ra251. doi: 10.1126/scitranslmed.3008068.

35. Walter S., Weinschenk T., Stenzl A., Zdrojowy R., Pluzanska A., Szczylik C., Staehler M., Brugger W., Dietrich P.Y., Mendrzyk R., Hilf N., Schoor O., Fritsche J., Mahr A., Maurer D., Vass V., Trautwein C., Lewandrowski P., Flohr C., Pohla H., Stanczak J.J., Bronte V., Mandruzzato S., Biedermann T., Pawelec G., Derhovanessian E., Yamagishi H., Miki T., Hong F., Takaha N., Hirakawa K., Tanaka H., Stevanovic S., Frisch J., Mayer-Mokler A., Kirner A., Rammensee H.G., Reinhardt C., Singh-Jasuja H. Multipptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med*. 2012; 18 (8): 1254–1261. doi: 10.1038/nm.2883.

36. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A., Behjati S., Biankin A.V., Bignell G.R., Bolli N., Borg A., Borresen-Dale A.L., Boyault S., Burkhardt B., Butler A.P., Caldas C., Davies H.R., Desmedt C., Eils R., Eyfjord J.E., Foekens J.A., Greaves M., Hosoda F., Hutter B., Ilcic T., Imbeaud S., Imielinski M., Jäger N., Jones D.T., Jones D., Knappskog S., Kool M., Lakhani S.R., López-Otin C., Martin S., Munshi N.C., Nakamura H., Northcott P.A., Pajic M., Papaemmanuil E., Paradiso A., Pearson J.V., Puente X.S., Raine K., Ramakrishna M., Richardson A.L., Richter J., Rosenstiel P., Schlesner M., Schumacher T.N., Span P.N., Teague J.W., Totoki Y., Tutt A.N., Valdés-Mas R., van Buuren M.M., van 't Veer L., Vincent-Salomon A., Waddell N., Yates L.R.; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; ICGC Breast Cancer Consortium; ICGC MML-Seq Consortium; ICGC PedBrain, Zucman-Rossi J., Futreal P.A., McDermott U., Lichter P., Meyerson M., Grimmond S.M., Siebert R., Campo E., Shibata T., Pfister S.M., Campbell P.J., Stratton M.R. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013; 500: 415–421.

37. Takahashi N., Ohkuri T., Homma S., Ohtake J., Wakita D., Togashi Y., Kitamura H., Todo S., Nishimura T. First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Sci*. 2012; 103 (1): 150–153. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02106.x.

38. Водолажский Д.И., Меньшенина А.П., Двядненко К.В., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Бахтин А.В., Моисеенко Т.И., Селютин О.Н., Францианц Е.М. Опыт конструирования дендритноклеточной вакцины для лечения рака шейки матки. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1: 716–720.

39. Водолажский Д.И., Покудина И.О., Шкурят М.А., Мотевосян М.С., Меньшенина А.П., Двядненко К.В. Использование дендритных клеток в онкологии. *Валеология*. 2015; 1: 68–76.

40. Adair S.J., Hogan K.T. Treatment of ovarian cancer cell lines with 5-aza-20-deoxycytidine upregulates the expression of cancer-testis antigens and class I major histocompatibility complex-encoded molecules. *Cancer Immunol Immunother*. 2009; 58 (4): 589–601. doi: 10.1007/s00262-008-0582-6.

41. Morse M.A., Garst J., Osada T., Khan S., Hobeika A., Clay T.M., Valente N., Shreenivas R., Sutton M.A., Delcayre A., Hsu D.H., Le Pecq J.B., Lyerly H.K. A phase I study of dexosome immunotherapy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *J. Transl. Med*. 2005; 3 (1): 9.

42. Sadanaga N., Nagashima H., Mashino K., Tahara K., Yamaguchi H., Ohta M., Fujie T., Tanaka F., Inoue H., Takesako K., Akiyoshi T., Mori M. Dendritic cell vaccination with MAGE peptide is a novel therapeutic approach for gastrointestinal carcinomas. *Clin. Cancer Res*. 2001; 7: 2277–2284.

43. Rosenberg S.A. Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer what clinicians need to know. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8 (10): 577–585.

44. Makin G., Hickman J.A. Apoptosis and cancer chemotherapy. *Cell Tissue Res*. 2000; 301 (1): 143–152.

45. Matsushita N., Aruga A., Inoue Y., Kotera Y., Takeda K., Yamamoto M. Phase I clinical trial of a peptide vaccine combined with tegafur-uracil plus leucovorin for treatment of advanced or recurrent colorectal cancer. *Oncol Rep*. 2013; 29 (3): 951–959. doi: 10.3892/or.2013.2231.

46. Sigalotti L., Coral S., Fratta E., Lamaj E., Danielli R., Di Giacomo A.M., Altomonte M., Maio M. Epigenetic modulation of solid tumors as a novel approach for cancer immunotherapy. *Semin Oncol*. 2005; 32: 473–478.

47. Adair S.J., Hogan K.T. Treatment of ovarian cancer cell lines with 5-aza-20-deoxycytidine upregulates the expression of cancer-testis antigens and class I major histocompatibility complex-encoded molecules. *Cancer Immunol Immunother*. 2009; 58 (4): 589–601. doi: 10.1007/s00262-008-0582-6.

48. Fonsatti E., Nicolay H.J., Sigalotti L., Calabro L., Pezzani L., Colizzi F., Altomonte M., Guidoboni M., Marincola F.M., Maio M. Functional up-regulation of human leukocyte antigen class I antigens expression by 5-aza-20-deoxycytidine in cutaneous melanoma: immunotherapeutic implications. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 3333–3338.

49. Goodyear O., Agathangelou A., Novitzky-Basso I., Siddique S., McKean T., Ryan G., Vyas P., Cavenagh J., Stankovic T., Moss P., Craddock C. Induction of a CD8+ T-cell response to the MAGE cancer testis antigen by combined treatment with azacitidine and sodium valproate in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Blood*. 2010; 116: 1908–1918.

50. Toor A.A., Payne K.K., Chung H.M., Sabo R.T., Hazlett A.F., Kmiecik M., Sanford K., Williams D.C., Clark W.B., Roberts C.H., McCarty J.M., Manjili M.H. Epigenetic induction of adaptive immune response in multiple myeloma: sequential azacitidine and lenalidomide generate cancer testis antigen-specific cellular immunity. *Br J Haematol*. 2012; 158 (6): 700–711. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09225.x.

51. Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Nabvi A.V., Helman L.J., Makall C.L., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Levy C.L., Li Y.F., El-Gamil M., Schwarz S.L., Laurencot C., Rosenberg S.A. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (7): 917–924. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2537.

52. Linette G.P., Stadtmauer E.A., Maus M.V., Rapoport A.P., Levine B.L., Emery L., Litzky L., Bagg A., Carreno B.M., Cimino P.J., Binder-Scholl G.K., Smethurst D.P., Gerry A.B., Pumphrey N.J., Bennett A.D., Brewer J.E., Dukes J., Harper J., Tayton-Martin H.K., Jakobsen B.K., Hassan N.J., Kalos M., June C.H. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood*. 2013; 122 (6): 863–871. doi: 10.1182/blood-2013-03-490565.

53. Morgan R.A., Chinnsamy N., Abate-Daga D., Gros A., Robbins P.F., Zheng Z., Dudley M.E., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Phan G.Q., Hughes M.S., Kammula U.S., Miller A.D., Hessman C.J., Stewart A.A., Restifo N.P., Quezada M.M., Alimchandani M., Rosenberg A.Z., Nath A., Wang T., Bielekova B., Wuest S.C., Akula N., McMahon F.J., Wilde S., Mosetter B., Schendel D.J., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J Immunother*. 2013; 36 (2): 133–151. doi: 10.1097/CJI.0b013e3182829903.

54. Cruz C.R., Gerdemann U., Leen A.M., Shafer J.A., Ku S., Tzou B., Horton T.M., Sheehan A., Copeland A., Younes A., Rooney C.M., Heslop H.E., Bollard C.M. Improving T-cell therapy for relapsed EBV-negative Hodgkin lymphoma by targeting upregulated MAGE-A4. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011; 17: 7058–7066.

55. Dudley J.C., Lin M.T., Le D.T., Eshliman J.R. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res*. 2016; 22 (4): 813–820. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1678.

56. Yuan J., Gnjatich S., Li H., Powell S., Gallardo H.F., Ritter E., Ku G.Y., Jungbluth A.A., Segal N.H., Rasalan T.S., Manukian G., Xu Y., Roman R.A., Terzulli S.L., Heywood M., Pogoriler E., Ritter G., Old L.J., Allison J.P., Wolchok J.D. CTLA-4 blockade enhances polyfunctional NY-ESO-1 specific T cell responses in metastatic melanoma patients with clinical benefit. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105 (51): 20410–20415. doi: 10.1073/pnas.0810114105.

Поступила 5.12.16
Принята в печать 20.02.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Водолажский Дмитрий Игоревич, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: dvodolazhsky@gmail.com. SPIN-код: 6660-5361.

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329.

Могущкова Хава Ахметовна, ординатор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: hava_zanzibar@mail.ru.

Пушкин Антон Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: cellculture.mioi@gmail.com.

Тимошкина Наталья Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: n_timoshkina@mail.ru. SPIN-код: 9483-4330.

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

CANCER TESTIS ANTIGENS IN CANCER IMMUNOTHERAPY

D.I. Vodolazhsky, O.I. Kit, Kh.A. Mogushkova, A.A. Pushkin, N.N. Timoshkina

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

14th line, 63, Rostov-on-Don-344037, Russia. E-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Abstract

Low toxicity, oncospecificity, immunogenicity and relatively frequent expression of CT antigens in many types of cancer justify their use in cancer immunotherapy. This review presents the data on CTA use in new clinical approaches to the malignant process control, developed from the ideas of the anti-tumor immunity mechanisms. In particular, we highlight the results of application of immune checkpoint inhibitors, external correction of the immune response by vaccination with ex vivo generated dendritic cells, natural killer cells and T-lymphocytes; induction and synchronization of CTA expression with DNA hypomethylating agents to enhance the immunogenicity of cancer cells, etc. As a result, we demonstrate the need for rethinking current clinical strategies in terms of the choice of chemotherapeutic agents and immunotherapy design, which will significantly increase the effectiveness of cancer treatment.

Key words: cancer testis antigen, carcinogenesis, immunotherapy.

REFERENCES

1. van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T.A. Gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. 1991; 254 (5038): 1643–7.
2. Old L.J., Chen Y.T. New paths in human cancer serology. *J. Exp. Med.* 1998; 187: 1163–1167.
3. Almeida L.G., Sakabe N.J., deOliveira A.R., Silva M.C., Mundstein A.S., Cohen T., Chen Y.T., Chua R., Gurung S., Gnjatich S., Jungbluth A.A., Caballero O.L., Bairoch A., Kiesler E., White S.L., Simpson A.J., Old L.J., Camargo A.A., Vasconcelos A.T. CTdatabase: a knowledge-base of high-throughput and curated data on cancer-testis antigens. *Nucleic acids research*. 2009; 37: 816–819.
4. Brichard V.G., Lejeune D. GSK's antigen-specific cancer immunotherapy programme: pilot results leading to Phase III clinical development. *Vaccine* 25 (Suppl. 2). 2007; B61–71.
5. Garg M., Kanojia D., Salhan S., Suri S., Gupta A., Lohiya N.K., Suri A. Sperm-associated antigen 9 is a biomarker for early cervical carcinoma. *Cancer*. 2009; 115 (12): 2671–2683. doi: 10.1002/cncr.24293.
6. Kanojia D., Garg M., Gupta S., Gupta A., Suri A. Sperm-associated antigen 9 is a novel biomarker for colorectal cancer and is involved in tumor growth and tumorigenicity. *Am J Pathol*. 2011; 178 (3): 1009–1020. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.047.
7. Li H., Peng Y., Niu H., Wu B., Zhang Y., Zhang Y., Bai X., He P. SPAG9 is overexpressed in human prostate cancer and promotes cancer cell proliferation. *Tumour Biol*. 2014; 35 (7): 6949–6954. doi: 10.1007/s13277-014-1947-4.
8. Sinha A., Agarwal S., Parashar D., Verma A., Saini S., Jagadish N., Ansari A.S., Lohiya N.K., Suri A. Down regulation of SPAG9 reduces growth and invasive potential of triple-negative breast cancer cells: possible implications in targeted therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013; 32: 69. doi: 10.1186/1756-9966-32-69.
9. Suri A., Saini S., Sinha A., Agarwal S., Verma A., Parashar D., Singh S., Gupta N., Jagadish N. Cancer testis antigens: A new paradigm for cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2012; 1 (7): 1194–1196. doi:10.4161/onci.20686.
10. Wang Y., Dong Q., Miao Y., Fu L., Lin X., Wang E. Clinical significance and biological roles of SPAG9 overexpression in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013; 81 (2): 266–272. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.04.021.
11. Xie C., Fu L., Liu N., Li Q. Overexpression of SPAG9 correlates with poor prognosis and tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*. 2014; 35 (8): 7685–7691. doi: 10.1007/s13277-014-2030-x.
12. Yi F., Ni W., Liu W., Pan X., Han X., Yang L., Kong X., Ma R., Chang R. SPAG9 is overexpressed in human astrocytoma and promotes cell proliferation and invasion. *Tumour Biol*. 2013; 34 (5): 2849–2855. doi: 10.1007/s13277-013-0845-5.
13. Chen Y.T., Scanlan M.J., Sahin U., Tureci O., Gure A.O., Tsang S., Williamson B., Stockert E., Pfrendschuh M., Old L.J. A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 94 (5): 1914–1918.
14. Hofmann O., Caballero O.L., Stevenson B.J., Chen Y.T., Cohen T., Chua R., Maher C.A., Panji S., Schaefer U., Kruger A., Lehtvaslahti M., Carninci P., Hayashizaki Y., Jongeneel C.V., Simpson A.J., Old L.J., Hide W. Genome-wide analysis of cancer/testis gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105 (51): 20422–20427. doi: 10.1073/pnas.0810777105.
15. Caballero O.L., Chen Y.T. Cancer/testis (CT) antigens: potential targets for immunotherapy. *Cancer Sci*. 2009 Nov; 100 (11): 2014–21. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01303.x.
16. Kit O.I., Vodolazhskij D.I., Mogushkova H.A., Pushkin A.A., Mezheva I.V., Timoshkina N.N. Mechanisms of regulation of expression of testicular cancer antigens. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2016; 5. [Internet]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25345>. [in Russian]
17. Jager E., Chen Y.T., Drijfhout J.W., Karbach J., Ringhoffer M., Jager D., Arand M., Wada H., Noguchi Y., Stockert E., Old L.J., Knuth A. Simultaneous humoral and cellular immune response against cancer-testis antigen NY-ESO-1: definition of human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-A2-binding peptide epitopes. *J Exp Med*. 1998; 187: 265–270.
18. Kalejs M., Erenpreisa J. Cancer/testis antigens and gametogenesis: a review and “brain-storming” session. *Cancer Cell*. 2005; 5: 4. doi: 10.1186/1475-2867-5-4.
19. Maio M., Coral S., Sigalotti L., Elisei R., Romei C., Rossi G., Cortini E., Colizzi F., Fenzi G., Altomonte M., Pinchera A., Vitale M. Analysis of cancer/testis antigens in sporadic medullary thyroid carcinoma: expression and humoral response to NY-ESO-1. *J. Biol. Chem*. 2003; 88: 748–754.
20. Scanlan M.J., Gout I., Gordon C.M., Williamson B., Stockert E., Gure A.O., Jager D., Chen Y.T., Mackay A., O'Hare M.J., Old L.J. Humoral

immunity to human breast cancer: antigen definition and quantitative analysis of mRNA expression. *Cancer Immunol.* 2001; 1: 4.

21. Kurashige T., Noguchi Y., Saika T., Ono T., Nagata Y., Jungbluth A., Ritter G., Chen Y.T., Stockert E., Tsushima T., Kumon H., Old L.J., Nakayama E. NY-ESO-1 expression and immunogenicity associated with transitional cell carcinoma: correlation with tumor grade. *Cancer Res.* 2001; 61: 4671–4674.

22. Ademuyiwa F.O., Bshara W., Attwood K., Morrison C., Edge S.B., Karpf A.R., James S.A., Ambrosone C.B., O'Connor T.L., Levine E.G., Miliotto A., Ritter E., Ritter G., Gnjatic S., Odunsi K. NY-ESO-1 cancer testis antigen demonstrates high immunogenicity in triple negative breast cancer. *PLoS One.* 2012; 7 (6): e38783. doi: 10.1371/journal.pone.0038783.

23. Kanajia D., Garg M., Saini S., Agarwal S., Parashar D., Jagadish N., Seth A., Bhatnagar A., Gupta A., Kumar R., Lohiya N.K., Suri A. Sperm associated antigen 9 plays an important role in bladder transitional cell carcinoma. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e81348. doi: 10.1371/journal.pone.0081348.

24. Marchand M., van Baren N., Weynants P., Brichard V., Dreno B., Tessier M.H., Rankin E., Parmiani G., Arienti F., Humblet Y., Bourlond A., Vanwijck R., Lienard D., Beauduin M., Dietrich P.Y., Russo V., Kerger J., Masucci G., Jager E., De Greve J., Atzpodien J., Brasseur F., Coulie P.G., van der B.P., Boon T. Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int J Cancer.* 1999; 80: 219–230.

25. Gati A., Lajmi N., Deroiche A., Marrakchi R., Chebil M., Benammar-Elgaied A. NY-ESO-1 expression and immunogenicity in prostate cancer patients. *Tunis Med.* 2011; 89 (10): 779–783.

26. Sonpavde G., Wang M., Peterson L.E., Wang H.Y., Joe T., Mims M.P., Kadmon D., Ittmann M.M., Wheeler T.M., Gee A.P., Wang R.F., Hayes T.G. HLA-restricted NY-ESO-1 peptide immunotherapy for metastatic castration resistant prostate cancer. *Investigational new drugs.* 2014; 32 (2): 235–242. doi:10.1007/s10637-013-9960-9.

27. Marchand M., Punt C.J., Aamdal S., Escudier B., Kruit W.H., Keilholz U., Hakansson L., van B.N., Humblet Y., Mulders P., Avril M.F., Eggermont A.M., Scheibenbogen C., Ueters J., Wanders J., Delire M., Boon T., Stoter G. Immunisation of metastatic cancer patients with MAGE-3 protein combined with adjuvant SBAS-2: a clinical report. *Eur. J. Cancer.* 2003; 39: 70–77.

28. Kruit W.H., van Ojik H.H., Brichard V.G., Escudier B., Dorval T., Dreno B., Patel P., van B.N., Avril M.F., Piperno S., Khammari A., Stas M., Ritter G., Lethe B., Godelaine D., Brasseur F., Zhang Y., van der B.P., Boon T., Eggermont A.M., Marchand M. Phase 1/2 study of subcutaneous and intradermal immunization with a recombinant MAGE-3 protein in patients with detectable metastatic melanoma. *Int J Cancer.* 2005; 117: 596–604.

29. Atanackovic D., Altorki N.K., Stockert E., Williamson B., Jungbluth A.A., Ritter E., Santiago D., Ferrara C.A., Matsuo M., Selvakumar A., Dupont B., Chen Y.T., Hoffman E.W., Ritter G., Old L.J., Gnjatic S. Vaccine induced CD4+ T cell responses to MAGE-3 protein in lung cancer patients. *J Immunol.* 2004; 172 (5): 3289–3296.

30. Kruit W.H., Suci S., Dreno B., Chiarion-Sileni V., Mortier L., Robert C., Maio M., Brichard V.G., Lehmann F., Keilholz U. Immunization with recombinant MAGE-A3 protein combined with adjuvant systems AS15 or AS02B in patients with unresectable and progressive metastatic cutaneous melanoma: a randomized open-label phase II study of the EORTC Melanoma. *J Clin Oncol.* 2013 Jul 1; 31 (19): 2413–20. doi: 10.1200/JCO.2012.43.7111.

31. Davis I.D., Chen W., Jackson H., Parente P., Shackleton M., Hopkins W., Chen Q., Dimopoulos N., Luke T., Murphy R., Scott A.M., Markaskovsky E., McArthur G., MacGregor D., Sturrock S., Tai T.Y., Green S., Cuthbertson A., Maher D., Miloradovic L., Mitchell S.V., Ritter G., Jungbluth A.A., Chen Y.T., Gnjatic S., Hoffman E.W., Old L.J., Cebon J.S. Recombinant NY-ESO-1 protein with ISCOMATRIX adjuvant induces broad integrated antibody and CD4(+) and CD8(+) T cell responses in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 10697–10702.

32. Nicholaou T., Ebert L.M., Davis I.D., McArthur G.A., Jackson H., Dimopoulos N., Tan B., Markaskovsky E., Miloradovic L., Hopkins W., Pan L., Venhaus R., Hoffman E.W., Chen W., Cebon J. Regulatory T-cell-mediated attenuation of T-cell responses to the NY-ESO-1 ISCOMATRIX vaccine in patients with advanced malignant melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 2166–2173.

33. Morgan R.A., Chinnasamy N., Abate-Daga D., Gros A., Robbins P.F., Zheng Z., Dudley M.E., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Phan G.Q., Hughes M.S., Kammula U.S., Miller A.D., Hessman C.J., Stewart A.A., Restifo N.P., Quezado M.M., Alimchandani M., Rosenberg A.Z., Nath A., Wang T., Bielekova B., Wuest S.C., Akula N., McMahon F.J., Wilde S., Mosetter B., Schendel D.J., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J Immunother.* 2013; 36 (2): 133–151. doi: 10.1097/CJI.0b013e3182829903.

34. Dhodapkar M.V., Senol M., Zhao B., Wang D., Carvajal R.D., Keohan M.L., Chuang E., Sanborn R.E., Lutzky J., Powderly J., Kluger H.,

Tejwani S., Green J., Ramakrishna V., Crocker A., Vitale L., Yellin M., Davis T., Keler T. Induction of antigen-specific immunity with a vaccine targeting NY-ESO-1 to the dendritic cell receptor DEC-205. *Sci Transl Med.* 2014; 6 (232): ra251. doi: 10.1126/scitranslmed.3008068.

35. Walter S., Weinschenk T., Stenzl A., Zdrojowy R., Pluzanska A., Szczeplik C., Staehler M., Brugger W., Dietrich P.Y., Mendrzyk R., Hilf N., Schoor O., Fritsche J., Mahr A., Maurer D., Vass V., Trautwein C., Lewandowski P., Flohr C., Pohl H., Stanczak J.J., Bronte V., Mandruzzato S., Biedermann T., Pawelec G., Derhovanessian E., Yamagishi H., Miki T., Hongo F., Takaha N., Hirakawa K., Tanaka H., Stevanovic S., Frisch J., Mayer-Mokler A., Kirner A., Rammensee H.G., Reinhardt C., Singh-Jasuja H. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med.* 2012; 18 (8): 1254–1261. doi: 10.1038/nm.2883.

36. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A., Behjati S., Biankin A.V., Bignell G.R., Bolli N., Borg A., Borresen-Dale A.L., Boyault S., Burkhardt B., Butler A.P., Caldas C., Davies H.R., Desmedt C., Eils R., Eyfjord J.E., Foekens J.A., Greaves M., Hosoda F., Hutter B., Ilcic T., Imbeaud S., Imielinski M., Jäger N., Jones D.T., Jones D., Knappskog S., Kool M., Lakhani S.R., López-Otin C., Martin S., Munshi N.C., Nakamura H., Northcott P.A., Pajic M., Papaemmanuil E., Paradiso A., Pearson J.V., Puente X.S., Raine K., Ramakrishna M., Richardson A.L., Richter J., Rosenstiel P., Schlessner M., Schumacher T.N., Span P.N., Teague J.W., Totoki Y., Tutt A.N., Valdés-Mas R., van Buuren M.M., van 't Veer L., Vincent-Salomon A., Waddell N., Yates L.R.; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; ICGC Breast Cancer Consortium; ICGC MMLL-Seq Consortium; ICGC PedBrain, Zucman-Rossi J., Futreal P.A., McDermott U., Lichter P., Meyerson M., Grimmond S.M., Siebert R., Campo E., Shibata T., Pfister S.M., Campbell P.J., Stratton M.R. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013; 500: 415–421.

37. Takahashi N., Ohkuri T., Homma S., Ohtake J., Wakita D., Togashi Y., Kitamura H., Todo S., Nishimura T. First clinical trial of cancer vaccine therapy with artificially synthesized helper/killer-hybrid epitope long peptide of MAGE-A4 cancer antigen. *Cancer Sci.* 2012; 103 (1): 150–153. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02106.x.

38. Vodolazhskij D.I., Men'shenina A.P., Dvadenko K.V., Novikova I.A., Zlatnik E.Ju., Bahtin A.V., Moiseenko T.I., Seljutina O.N., Francijanc E.M. Experience in design of the dendritic cell vaccine for treatment of cervical cancer. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2015; 1: 716–720. [in Russian]

39. Vodolazhskij D.I., Pokudina I.O., Shkurat M.A., Motevosjan M.S., Men'shenina A.P., Dvadenko K.V. Use of dendritic cells in cancer. *Valueology.* 2015; 1: 68–76. [in Russian]

40. Adair S.J., Hogan K.T. Treatment of ovarian cancer cell lines with 5-aza-2'-deoxycytidine upregulates the expression of cancer-testis antigens and class I major histocompatibility complex-encoded molecules. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58 (4): 589–601. doi: 10.1007/s00262-008-0582-6.

41. Morse M.A., Garst J., Osada T., Khan S., Hobeika A., Clay T.M., Valente N., Shreenivas R., Sutton M.A., Delcayre A., Hsu D.H., Le Pecq J.B., Lyerly H.K. A phase I study of dexosome immunotherapy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *J. Transl. Med.* 2005; 3 (1): 9.

42. Sadanaga N., Nagashima H., Mashino K., Tahara K., Yamaguchi H., Ohta M., Fujie T., Tanaka F., Inoue H., Takesako K., Akiyoshi T., Mori M. Dendritic cell vaccination with MAGE peptide is a novel therapeutic approach for gastrointestinal carcinomas. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 2277–2284.

43. Rosenberg S.A. Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer what clinicians need to know. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011; 8 (10): 577–585.

44. Makin G., Hickman J.A. Apoptosis and cancer chemotherapy. *Cell Tissue Res.* 2000; 301 (1): 143–152.

45. Matsushita N., Aruga A., Inoue Y., Kotera Y., Takeda K., Yamamoto M. Phase I clinical trial of a peptide vaccine combined with tegafur-uracil plus leucovorin for treatment of advanced or recurrent colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2013; 29 (3): 951–959. doi: 10.3892/or.2013.2231.

46. Sigalotti L., Coral S., Fratta E., Lamaj E., Danielli R., Di Giacomo A.M., Altomonte M., Maio M. Epigenetic modulation of solid tumors as a novel approach for cancer immunotherapy. *Semin Oncol.* 2005; 32: 473–478.

47. Adair S.J., Hogan K.T. Treatment of ovarian cancer cell lines with 5-aza-2'-deoxycytidine upregulates the expression of cancer-testis antigens and class I major histocompatibility complex-encoded molecules. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58 (4): 589–601. doi: 10.1007/s00262-008-0582-6.

48. Fonsatti E., Nicolay H.J., Sigalotti L., Calabro L., Pezzani L., Colizzi F., Altomonte M., Guidoboni M., Marincola F.M., Maio M. Functional up-regulation of human leukocyte antigen class I antigens expression by 5-aza-2'-deoxycytidine in cutaneous melanoma: immunotherapeutic implications. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 3333–3338.

49. Goodyear O., Agathangelou A., Novitzky-Basso I., Siddique S., McSkeane T., Ryan G., Vyas P., Cavenagh J., Stankovic T., Moss P., Crad-

dock C. Induction of a CD8+ T-cell response to the MAGE cancer testis antigen by combined treatment with azacitidine and sodium valproate in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Blood*. 2010; 116: 1908–1918.

50. Toor A.A., Payne K.K., Chung H.M., Sabo R.T., Hazlett A.F., Kmiecik M., Sanford K., Williams D.C., Clark W.B., Roberts C.H., McCarty J.M., Manjili M.H. Epigenetic induction of adaptive immune response in multiple myeloma: sequential azacitidine and lenalidomide generate cancer testis antigen-specific cellular immunity. *Br J Haematol*. 2012; 158 (6): 700–711. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09225.x.

51. Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Nabvi A.V., Helman L.J., Makall C.L., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Levy C.L., Li Y.F., El-Gamil M., Schwarz S.L., Laurencot C., Rosenberg S.A. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (7): 917–924. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2537.

52. Linette G.P., Stadtmayer E.A., Maus M.V., Rapoport A.P., Levine B.L., Emery L., Litzky L., Bagg A., Carreno B.M., Cimino P.J., Binder-Scholl G.K., Smethurst D.P., Gerry A.B., Pumphrey N.J., Bennett A.D., Brewer J.E., Dukes J., Harper J., Tayton-Martin H.K., Jakobsen B.K., Hassan N.J., Kalos M., June C.H. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood*. 2013; 122 (6): 863–871. doi: 10.1182/blood-2013-03-490565.

53. Morgan R.A., Chinnasamy N., Abate-Daga D., Gros A., Robbins P.F., Zheng Z., Dudley M.E., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M.,

Phan G.Q., Hughes M.S., Kammula U.S., Miller A.D., Hessman C.J., Stewart A.A., Restifo N.P., Quezada M.M., Alimchandani M., Rosenberg A.Z., Nath A., Wang T., Bielekova B., Wuest S.C., Akula N., McMahon F.J., Wilde S., Mosetter B., Schendel D.J., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J Immunother*. 2013; 36 (2): 133–151. doi: 10.1097/CJI.0b013e3182829903.

54. Cruz C.R., Gerdemann U., Leen A.M., Shafer J.A., Ku S., Tzou B., Horton T.M., Sheehan A., Copeland A., Younes A., Rooney C.M., Heslop H.E., Bollard C.M. Improving T-cell therapy for relapsed EBV-negative Hodgkin lymphoma by targeting upregulated MAGE-A4. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011; 17: 7058–7066.

55. Dudley J.C., Lin M.T., Le D.T., Esbliman J.R. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res*. 2016; 22 (4): 813–820. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1678.

56. Yuan J., Gnjatich S., Li H., Powel S., Gallardo H.F., Ritter E., Ku G.Y., Jungbluth A.A., Segal N.H., Rasalan T.S., Manukian G., Xu Y., Roman R.A., Terzulli S.L., Heywood M., Pogoriler E., Ritter G., Old L.J., Allison J.P., Wolchok J.D. CTLA-4 blockade enhances polyfunctional NY-ESO-1 specific T cell responses in metastatic melanoma patients with clinical benefit. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105 (51): 20410–20415. doi: 10.1073/pnas.0810114105.

Received 5.12.16
Accepted 20.02.17

ABOUT THE AUTHORS

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

Kit Oleg I., MD, DSc, Professor, Director of the Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). SPIN-code: 1728-0329.

Mogushkova Hava A., Researcher, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: hava_zanzibar@mail.ru.

Pushkin Anton A., Researcher Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: cellculture.rnioi@gmail.com.

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

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., Бусько Е.А., Мищенко А.В., Гридасов В.В., Гафтон И.Г., Семилетова Ю.В. Выявление рецидивов сарком мягких тканей конечностей. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 82-89. – DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-82-89
For citation: Zinovyev G.V., Gafton G.I., Busko E.A., Mishchenko A.V., Gridasov V.V., Gafton I.G. Semileto-
va Yu.V. Detection of recurrences of soft tissue sarcomas of the extremities. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 82-89.
- DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-82-89

ВЫЯВЛЕНИЕ РЕЦИДИВОВ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Г.В. Зиновьев¹, Г.И. Гафтон¹, Е.А. Бусько¹, А.В. Мищенко¹, В.В. Гридасов¹,
И.Г. Гафтон¹, Ю.В. Семилетова^{1,2}**

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия¹
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: zinovevgrigory@gmail.com¹
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия²
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41²

Аннотация

Лечение местнораспространенных сарком мягких тканей (СМТ) прошло сложный и долгий путь эволюции – от ампутационной хирургии до сложнейших обширных органосохраняющих вмешательств, но независимо от выполняемого оперативного пособия проблема местных рецидивов остается столь же актуальной, как и 100 лет назад. Тактика наблюдения после проведенного лечения СМТ конечностей определяется в зависимости от индивидуальных рисков рецидивирования заболевания и должна быть основана на простых и эффективных методах диагностики. Разработка новых индивидуализированных подходов к наблюдению за больными после первичного лечения сарком мягких тканей конечностей необходима для раннего выявления местных рецидивов и улучшения общей выживаемости пациентов, что требует тесного сотрудничества клинических онкологов, хирургов, морфологов и специалистов лучевой диагностики.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, рецидивы, методы диагностики.

Саркомы мягких тканей (СМТ) – сравнительно редкая и гетерогенная группа солидных опухолей мезенхимально-клеточного происхождения. Они составляют всего 1 % среди всех злокачественных новообразований [1, 2]. Тактика лечения больных опухолями мягких тканей в настоящее время планируется исходя из морфологической структуры новообразования и клинической стадии. В настоящее время идентифицировано не менее 50 подтипов СМТ, отраженных в основных рубриках классификации ВОЗ (2013) [3]. По данным J. Coidre et al. (2001), наиболее частыми саркомами мягких тканей являются недифференцированная плеоморфная саркома, липосаркома, лейомиосаркома, синовиальная саркома, а также злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов [4].

Описаны «излюбленные локализации» СМТ: 60 % от общего числа возникают на нижних и верхних конечностях в соотношении 3:1, саркомы головы и шеи – не более 9 %, туловища и забрюшинного пространства – 31 %, при этом 15 % составляют забрюшинные опухоли [5]. Саркомы мягких тканей обладают ярко выраженной способностью к образованию гематогенных метастазов с почти

избирательной локализацией их в легких, значительно реже поражаются печень, кости и головной мозг. Y. Fong et al. [6] на основании анализа данных 1772 больных установили, что метастазируют СМТ в регионарные лимфоузлы очень редко, не более чем в 5 % случаев. Данное явление характерно для нескольких типов СМТ, таких как рабдомиосаркома, эпителиодноклеточная саркома, синовиальная саркома, ангиосаркома, светлоклеточная саркома. Для данных гистотипов лимфогенное метастазирование наблюдается в 10–20 % случаев.

Основным методом лечения как первичных, так и рецидивных сарком мягких тканей является хирургическое иссечение с отрицательным краем резекции. Арсенал терапии сарком мягких тканей существенно изменился за последние 20 лет в связи с усовершенствованием органо- и функционально-сохраняющих методик с применением адъювантной химиолучевой терапии, осуществляемых преимущественно в высокоспециализированных онкологических центрах.

Наиболее яркой клинической чертой СМТ является их способность к рецидивированию. Многие авторы склонны считать развитие рецидивов после

эксцизии опухоли скорее правилом, чем исключением, и, несмотря на значительные успехи в лечении СМТ, частота возникновения локальных рецидивов после иссечения первичной опухоли сопоставима с данными полувековой давности. Во всех значительных исследованиях, посвященных злокачественным опухолям мягких тканей, указывается на высокую частоту рецидивов, варьирующую в широких пределах – от 25 до 60 %, в зависимости от характера лечения первичной опухоли и особенностей течения заболевания этот показатель может достигать и 90 % [1, 4].

Главная задача послеоперационного ведения пациентов, оперированных по поводу сарком мягких тканей конечностей, – более раннее выявление рецидива заболевания. Идентификация и характеристика потенциальных рецидивных изменений позволят не только спланировать очередное оперативное пособие, но и помогут в выполнении биопсии [7]. К сожалению, на амбулаторном этапе ошибки при диагностике сарком мягких тканей встречаются в 60–90 % случаев, что, в свою очередь, приводит к неадекватному лечению, необходимости выполнения инвалидизирующих операций и значительно снижает вероятность благоприятного исхода заболевания [8, 9].

Клинический осмотр, в соответствии с современными представлениями о выявлении рецидивов СМТ, дополняется различными методиками визуализации, такими как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ). Очень важно, чтобы картина характерных послеоперационных изменений в ложе удаленной опухоли не была интерпретирована как локальный рецидив заболевания, в связи с чем может быть предпринято ненужное пациенту лечение или биопсия, после которой, как правило, остается больше вопросов, чем ответов [7]. В настоящее время классическое рентгенографическое исследование играет весьма ограниченную роль в выявлении рецидивов сарком мягких тканей, позволяя выявить гетеротопическое окостенение и контактные изменения костных структур при глубоком расположении опухолевых узлов. После операции происходит изменение архитектоники тканей, уменьшение объема мягких тканей, следовательно, масс-эффект является поздним рентгенографическим знаком [10]. Другие, некогда популярные, методики (классическая томография, пневмография, ангиография) утратили своё значение.

На первое место в мониторинге рецидивных поверхностных мягкотканых опухолевых узлов в настоящее время следует ставить ультразвуковое исследование, являющееся достаточно информативным, наименее трудоемким, безопасным и экономичным [11]. При небольших размерах образований в большинстве случаев УЗИ

(с учетом морфологического заключения) оказывается достаточно для планирования лечебной тактики, включая оперативное вмешательство. По многим причинам УЗИ незаменимо в диагностике сарком мягких тканей даже в сопоставлении с другими методиками. Ультрасонографические признаки позволяют дифференцировать послеоперационные изменения, серомы и кисты в послеоперационном периоде с солидными массами. При наличии металлических имплантов УЗИ наиболее информативно в описании окружающих мягких тканей. При оценке диагностической эффективности комплексного ультразвукового исследования в выявлении рецидивов СМТ чувствительность, специфичность и точность составили 94, 91 и 93 % соответственно [12].

Одной из современных методик, призванных разрешить проблему дифференциальной диагностики объемных образований мягких тканей, является эластография [9]. Ультразвуковая эластография – диагностическая методика, широко используемая в выявлении опухолей поверхностно расположенных органов и тканей, в основе которой лежит оценка их жесткости. Прежде всего, эластография имеет значение для планирования хирургического лечения, так как точнее, контрастнее показывает объем тканей, подлежащих удалению при операции по поводу неинкапсулированной опухоли. А.Н. Зайцев и соавт. (2012) рекомендуют эластографию в качестве методики, уточняющей объем удаляемых тканей при планировании хирургического лечения в случаях диффузно растущих новообразований. В связи с тем, что объем мягких тканей непосредственно в зоне бывшей операции удаления опухоли обычно сравнительно невелик, эластография может оказывать помощь в поиске или исключении местного рецидива, контрастно отображая структурную разницу между разного типа тканевыми элементами [13]. Существенный недостаток УЗИ заключается в отсутствии возможности выполнения серийных исследований при оценке эффекта терапии СМТ размерами, превышающими зону визуализации УЗ-датчика, и сложности в планировании повторного иссечения рецидивной опухоли.

До недавнего времени ультразвуковая диагностика оставалась едва ли не единственной радиологической модальностью, в которой не применялись контрастные вещества для получения большего количества диагностической информации [14]. Микропузырьковые контрастные вещества для ультразвуковой диагностики представляют собой микропузырьки воздуха или других газов, инкапсулированные в оболочку различного химического состава диаметром от 2 до 6 нм. Возможность микропузырьков изменять характеристики отраженного сигнала лежит в основе ряда технологий обработки ультразвуковых сигналов, позволяющих «вычленять» сигналы от контрастного вещества

из всего потока отраженных ультразвуковых колебаний. Благодаря этим технологиям существует возможность визуализировать и отслеживать в режиме реального времени распространение контрастного вещества в зоне интереса, что позволяет отдельно исследовать артериальную и венозную фазы контрастирования [14]. Различные режимы доплерографического исследования (дуплексные и триплексные режимы сканирования) позволяют визуализировать внутриопухолевые сосуды диаметром не менее 100 μm , в то же время контраст-усиленное сканирование (CEUS – contrast enhanced ultrasound) позволяет выявить мельчайшие сосуды диаметром около 40 μm [15, 16]. Кроме того, отсутствие интерстициальной фазы, характерной для контрастных агентов других методик, гарантирует отображение истинной тканевой перфузии, что позволяет дифференцировать рецидивные узлы от послеоперационных изменений. R. Stramare et al. (2015) показали, что методика контраст-усиленного ультразвукового исследования с анализом кинетики накопления и вымывания контрастного препарата, на примере 23 пациентов, страдавших от поверхностных опухолей мягких тканей, является относительно дешевой, минимально инвазивной и потенциально эффективной для выявления злокачественных опухолей мягких тканей [17].

Использование КТ возросло с появлением спиральных, многосрезовых томографов, позволяющих значительно ускорить проведение исследования и при анализе полученных изображений использовать возможность постпроцессорного построения многоплоскостных реконструкций. Саркомы мягких тканей имеют близкую оптическую плотность с мышцами, определение истинных размеров новообразования при КТ, даже в случае использования внутривенного контрастирования, затруднительно, поскольку контрастирование редко повышает плотность мягкотканых опухолей (менее 10 %). Достаточно четко границы опухолевого образования при КТ можно выявить при условии, что его коэффициент поглощения отличается от здоровой ткани на 10–15 единиц Хаунсфилда [11].

В настоящее время основное назначение КТ в наблюдении за больными после иссечения первичной опухоли – выявление отдаленных метастазов СМТ в грудной и брюшной полости [1]. Указанные недостатки КТ, а также большая лучевая нагрузка и существующие противопоказания к использованию контрастных препаратов, в значительной степени отсутствуют при проведении магнитно-резонансной томографии [11].

МРТ в настоящее время является наиболее эффективным уточняющим методом визуализации сарком мягких тканей и их рецидивов, а также оценки эффективности проведенного лечения [18]. На фоне послеоперационных, постлучевых

изменений возникают определённые трудности, и не всегда представляется возможным с помощью других методов визуализации достоверно оценить состояние мягких тканей. Изображения, полученные с помощью МРТ, отличаются высокой степенью контрастности между различными тканями, а также хорошим пространственным разрешением, что дает данному методу преимущество в предоперационном планировании.

Часто послеоперационные и постлучевые изменения сопровождаются отеком мягких тканей, для того чтобы он не затруднял определения границ опухолевого процесса, необходимо дополнять стандартный протокол сканирования субтракционными изображениями. Суть данного метода заключается в вычитании из постконтрастных изображений гиперинтенсивного МР-сигнала, присутствующего на доконтрастных изображениях, таким образом, гиперинтенсивный МР-сигнал определяется только в тех участках мягких тканей, где накапливается контрастный препарат, что позволяет наиболее достоверно оценить границы опухолевого субстрата, взаимоотношения с анатомическими структурами [19].

Помимо локализации, МРТ позволяет получить информацию о функциональной активности опухолевого процесса, достигается это с помощью дополнительного программного обеспечения: подсчет коэффициента диффузии, построение графиков динамического контрастного усиления. Косвенно судить о клеточности и целостности клеточных мембран позволяют диффузионно-взвешенные изображения с измерением коэффициента диффузии. Чем выше значение коэффициента диффузии, тем меньше клеточность в исследуемой области [20]. МРТ с внутривенным динамическим контрастированием основано на применении ультрабыстрых протоколов сканирования, которые позволяют получить изображения, на которых можно отследить распределение контрастного препарата в капиллярном русле и межклеточном пространстве. Степень контрастности изображений зависит от характера кровоснабжения опухоли, проницаемости сосудистой стенки, а также от объема и состава межклеточного пространства.

Несмотря на то, что вышеуказанные анатомо-топографические методы визуализации остаются основными в арсенале средств диагностики СМТ, радионуклидные исследования – однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография – все чаще используются для получения уточняющей информации о распространенности опухолевого процесса. В большинстве случаев рецидив СМТ по данным МРТ и КТ демонстрирует накопление контраста, однако это явление может наблюдаться и в случаях с образованием постоперационных гипертрофических рубцов, реактивных изменений и капиллярной регенерации в мягких тканях. Метод с исполь-

зованием 18-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) позволяет во многих случаях дифференцировать доброкачественные и опухолеподобные изменения от рецидива СМТ, основываясь на метаболической активности исследуемой области. Кроме того, на сбор данных не влияют металлоконструкции, клипсы и импланты, часто используемые при обширных органосохраняющих операциях на конечностях [21].

Однако в использовании ОФЭКТ и ПЭТ выявлены ограничения, связанные, в частности, с неспособностью визуализации опухолей малых размеров, а также трудностями дифференцирования злокачественных заболеваний и воспалительных изменений. В связи с этим актуальной является задача разработки новых, альтернативных РФП с более высокой туморотропностью. Сложность точного определения анатомических ориентиров границ и локализации опухоли при радионуклидных исследованиях привела к разработке гибридных методов – совмещенной ПЭТ и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ), ОФЭКТ и компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ), позволяющих объединить возможности обоих методов [11]. У пациентов с СМТ стандартизованные показатели захвата (SUV) фтордезоксиглюкозы, определяемые при ПЭТ-сканировании, коррелируют со степенью риска рецидива опухоли и прогнозом. В современной литературе указывают на высокую значимость ПЭТ в оценке гистопатологического ответа на неoadьювантную ХТ и в прогнозировании клинических исходов у пациентов с СМТ конечностей [22–24]. При оценке ответа на предоперационную ХТ ПЭТ была значительно более точной, чем критерии RECIST. В проспективном исследовании с включением 50 пациентов с резектабельными СМТ высокого риска снижение захвата ФДГ на 35 % после первого цикла ХТ было чувствительным предиктором гистопатологического ответа опухоли [23]. В ретроспективном исследовании SUVmax опухоли, определенный с помощью ПЭТ, был независимым предиктором выживаемости больных и прогрессирования заболевания [24].

В то же время B. Rodríguez-Alfons et al. [25] пришли к выводу, что данный метод не может являться золотым стандартом в наблюдении за пациентами с мягкоткаными саркомами, однако в некоторых случаях ПЭТ-КТ может явиться эффективным средством диагностики – при сомнительных результатах морфо-анатомических методов визуализации (случаи с неоднозначными изменениями в области послеоперационного рубца), у пациентов с резектабельными легочными метастазами или у кандидатов для операций «спасения» с целью исключения отдаленных метастазов.

Тактика наблюдения после проведенного лечения СМТ конечностей определяется в зависимости от индивидуальных рисков рецидивирования за-

болевания и должна быть основана на простых и эффективных методах диагностики [26]. Так как в большинстве случаев рецидивы заболевания возникают в течение 5 лет после первичной операции (в 80 % метастазы в легких и в 70 % случаев в первые 2–3 года возникают местные рецидивы), в первые 3 года после лечения необходим плановый осмотр каждые 3 мес, включающий клинический осмотр и обзорную рентгенографию легких, а в случае отсутствия симптоматики рецидива, с точки зрения Y.S. Chou et al. [27], в выполнении других исследований нет смысла.

По данным литературы, посвященным анализу наблюдения за больными после терапии первичных сарком мягких тканей, при помощи регулярной рентгенографии грудной клетки можно обнаружить более 60 % метастазов в легких на ранних стадиях у бессимптомных больных. Это означает, что рентгенография грудной клетки необходима для рутинного наблюдения. Обнаружение или подозрение на наличие метастаза на рентгенограмме грудной клетки является показанием для компьютерной томографии (КТ) [7, 26, 27].

КТ позволяет оценить количество и расположение опухолевых узлов в легких, поражение средостения и плевры, а также распространение в прикорневые и медиастинальные лимфатические узлы. Для рутинного наблюдения нет необходимости в КТ грудной клетки. Использование КТ грудной клетки следует рассматривать только в случаях сарком мягких тканей высокой степени злокачественности и у больных после метастазэктомии [26]. В 2000 г. группа экспертов Американского колледжа радиологии рекомендовали КТ грудной клетки в качестве наиболее оптимального способа наблюдения за данной группой пациентов в течение первых 5 лет после первичного лечения. После пятилетнего наблюдения допустимо ежегодное выполнение рентгенографии грудной клетки [28].

Единственное рандомизированное исследование, посвященное оценке интенсивности и характеру постоперационного обследования при СМТ конечностей, показало, что такое недорогое средство визуализации, как рентгенография грудной клетки, позволяет обнаружить прогрессирование заболевания у большинства больных без негативного влияния на выживаемость. Однако окончательного ответа о рекомендуемой частоте последующих визитов не получено (3 мес по сравнению с 6-месячным интервалом). Кроме того, почти 90 % местных рецидивов были выявлены у пациентов при самообследовании [29].

В отношении местных рецидивов, контрольные осмотры должны включать тщательный клинический осмотр, особенно в области послеоперационного рубца. Ультразвуковое обследование может быть полезным в случаях, когда физикальный осмотр трудноосуществим. Авторы отмечают

определяющую роль самообследования, поскольку большинство случаев местных рецидивов могут быть обнаружены самим пациентом [30]. Однако по данным В.Р. Whooley et al. [28], лишь 1 из 29 местных рецидивов СМТ был выявлен до проведения лучевой диагностики.

Как известно, риск возникновения рецидива зависит от гистологического подтипа, размера первичной опухоли, адекватности хирургического пособия и времени от начала лечения [7, 26, 27]. Доказано, что после радикального лечения сарком низкой степени злокачественности риск рецидива невелик. При поверхностных локализациях после лечения первичной саркомы low grade нет необходимости в дополнительных инструментальных методах исследования, кроме рентгенографии грудной клетки, которая должна выполняться каждые 6 мес в течение первых 3 лет, а затем раз в год. Напротив, при саркомах высокой степени злокачественности или после нерадикальной операции, когда риск метастазирования (в легкие) и местных рецидивов значительно выше, необходимо проводить регулярный (каждые 3 мес) и тщательный клинический осмотр, рентгенографию грудной клетки, а также в соответствии с современными клиническими рекомендациями рекомендовано применение ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии (МРТ) зоны первичной опухоли [26, 31]. Однако нет однозначного мнения относительно роли МРТ в рутинном наблюдении за пациентами, так как соотношение затраты/выгода не оправдывает рутинное применение этого метода обследования [32].

Не существует универсальных рекомендаций для последующего наблюдения за больными саркомами мягких тканей после мультимодального лечения. Несколько схем были предложены [31, 34,

34], еще меньше исследований было проведено в отношении их эффективности [29, 35]. Специалисты крупных онкологических центров рекомендуют контрольное обследование каждые 3–4 мес в течение первых 2 (или 3) лет наблюдения, и каждые 6 мес в течение последующих 2 лет. В дальнейшем достаточно ежегодного обследования [31].

Рутинное УЗИ периферических лимфатических узлов оправдано только в случаях некоторых подтипов СМТ (синовиальная, светлоклеточная, альвеолярная, рабдомио- и эпителиоидная саркома) [6, 26, 28]. Клинический анализ крови или другие сывороточные маркеры не являются эффективными в обнаружении распространенного заболевания или местного рецидива [36].

Важно научить пациентов самообследованию и рассказать о возможности позднего рецидива (даже после 10 лет от первоначального лечения). Важно следить за поздними побочными эффектами мультимодального лечения больных, в частности из-за риска возникновения вторичных опухолей, индуцированных лучевой и/или химиотерапией [26].

Каждый из имеющихся лучевых методов лучевой диагностики позволяет в той или иной степени решить основные для клиницистов вопросы: наличие или отсутствие рецидива СМТ, степень местного распространения процесса, наличие отдаленных метастазов. Разработка новых индивидуализированных подходов к наблюдению за больными после первичного лечения сарком мягких тканей конечностей необходима для раннего выявления местных рецидивов и улучшения общей выживаемости пациентов, что требует тесного сотрудничества клинических онкологов, хирургов, морфологов и специалистов лучевой диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Мень Т.Х. Заболеваемость саркомами мягких тканей в России. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013; 3: 3–9.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2016; 66 (1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21332.
3. Мацко Д.Е. Современные представления о морфологической классификации сарком мягких тканей и их практическое значение. Практическая онкология. 2013; 14 (2): 77–83.
4. Coindre J., Terrier P., Guillou L., Le Doussal V., Collin F., Ranchère D., Sastre X., Vilain M.O., Bonichon F., N'Guyen Bui B. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Cancer. 2001; 91 (10): 1914–26.
5. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach Medical, Surgical, & Radiation Oncology (ed 14) / Eds. P.W.T. Pisters, M. Weiss, R. Maki et al. UBM Medica LLC, 2011.
6. Fong Y., Coit D.G., Woodruff J.M., Brennan M.F. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. Ann Surg. 1993; 217 (1): 72–77.
7. James S.L., Davies A.M. Post-operative imaging of soft tissue sarcomas. Cancer Imaging. 2008; 8: 8–18. doi: 10.1102/1470-7330.2008.0003.
8. Тепляков В.В., Бухаров А.В., Урлова А.Н., Карпенко В.Ю., Державин В.А., Мыслевцев И.В., Яковлева Е.С. Ошибки в диагностике и лечении сарком мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012; 1: 29–35.
9. Фролова И.Г., Котова О.В., Тюкалов Ю.И., Величко С.А., Бобер Е.Е., Старцева Ж.А., Коновалов А.И., Богоутдинова А.В.

Возможности ультразвукового метода в диагностике сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2015; 3: 82–89.

10. Веснин А.Г. Лучевая диагностика опухолей мягких тканей. Практическая онкология. 2004; 5 (4): 243–249.

11. Семенов И.И., Зайцев А.Н., Крживицкий П.И., Пономарева А.И. Методы диагностики и оценки степени распространения процесса при саркомах мягких тканей. Практическая онкология. 2013; 14 (2): 87–96.

12. Федорова И.В., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Величко С.А., Тюкалов Ю.И. Оценка рецидивов сарком мягких тканей при использовании данных комплексной ультрасонографии. Сибирский онкологический журнал. 2011; Прил. 2: 37–39.

13. Зайцев А.Н., Негусторов Ю.Ф., Атавина О.А., Бусько Е.А. Эластография в алгоритмах эхографической дифференциации опухолей мягких тканей, содержащих жировую ткань. Бюллетень сибирской медицины. 2012; 5: 47.

14. Новиков Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2012; 2 (1): 20–28.

15. Quaia E., Calliada F., Bertolotto M., Rossi S., Garioni L., Rosa L., Pozzi-Mucelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfurhexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. Radiology. 2004; 232 (2): 420–430.

16. Wilson S.R., Kim T.K., Jang H.J., Burns P.N. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. Am J Roentgenol. 2007; 189 (1): 7–12.

17. Stramare R., Gazzola M., Coran A., Sommovilla M., Beltrame V., Gerardi M., Scattolin G., Faccineto A., Rastrelli M., Grisan E., Montes-

- co M.C., Rossi C.R., Rubaltelli L. Contrast-enhanced ultrasound findings in soft-tissue lesions: preliminary results. J Ultrasound. 2013; 16 (1): 21–27. doi: 10.1007/s40477-013-0005-1. eCollection 2013.
18. Замогильная Я.А., Алиев М.Д. Оценка эффективности предоперационной терапии с помощью лучевой диагностики у больных саркомами мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013; 2: 3–10.
19. Kransdorf M.J., Murphey M.D. Soft tissue tumors: post-treatment imaging. Radiol Clin North Am. 2006; 44: 463–72.
20. Fayad L.M., Jacobs M.A., Wang X., Carrino J.A., Bluemke D.A. Musculoskeletal tumors: how to use anatomic, functional, and metabolic MR techniques. Radiology. 2012; 265 (2): 340–356. doi: 10.1148/radiol.12111740. Review.
21. Al-Ibraheem A., Buck A.K., Benz M.R., Rudert M., Beer A.J., Mansour A., Pomykala K.L., Haller B., Juenger H., Scheidhauer K., Schwaiger M., Herrmann K. (18)Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of recurrent bone and soft tissue sarcoma. Cancer. 2013; 119 (6): 1227–34. doi: 10.1002/cncr.27866.
22. Evilevitch V., Weber W.A., Tap W.D., Allen-Auerbach M., Chow K., Nelson S.D., Eilber F.R., Eckardt J.J., Elashoff R.M., Phelps M.E., Czernin J., Eilber F.C. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. Clin Cancer Res. 2008; 14 (3): 715–20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1762.
23. Benz M.R., Czernin J., Allen-Auerbach M.S., Tap W.D., Dry S.M., Elashoff D., Chow K., Evilevitch V., Eckardt J.J., Phelps M.E., Weber W.A., Eilber F.C. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. Clin Cancer Res. 2009; 15 (8): 2856–63. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2537.
24. Eary J.F., O'Sullivan F., Powitan Y., Chandhury K.R., Vernon C., Bruckner J.D., Conrad E.U. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002; 29 (9): 1149–54.
25. Rodriguez-Alfons B., Mucientes Rasilla J., Mitjavila Casanovas M., Cardona Arboniès J., Cubedo R. 18F-FDG-PET-CT in soft tissue sarcomas: When to image? Rev Esp Med Nucl Imagen. 2014; 33 (1): 43–49. doi: 10.1016/j.remni.2013.07.005.
26. Rutkowski P., Lugowska I. Follow-up in soft tissue sarcomas. Memo. 2014; 7 (2): 92–96.
27. Chou Y.S., Liu C.Y., Chen W.M., Chen T.H., Chen P.C., Wu H.T., Chiou H.J., Shiau C.Y., Wu Y.C., Liu C.L., Chao T.C., Tzeng C.H., Yen C.C. Follow-up after primary treatment of soft tissue sarcoma of extremities: impact of frequency of follow-up imaging on disease-specific survival. J Surg Oncol. 2012; 106 (2): 155–61. doi: 10.1002/jso.23060.
28. Whooley B.P., Gibbs J.F., Mooney M.M., McGrath B.E., Kraybill W.G. Primary extremity sarcoma: What is the appropriate follow-up? Ann Surg Oncol. 2000; 7 (1): 9–14.
29. Puri A., Gulia A., Hawaldar R., Ranganathan P., Badwe R.A. Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority trial. Clin Orthop Relat Res. 2014; 472 (5): 1568–1575. doi: 10.1007/s11999-013-3385-9.
30. Briccoli A., Galletti S., Salone M., Morganti A., Pelotti P., Rocca M. Ultrasonography is superior to computed tomography and magnetic resonance imaging in determining superficial resection margins of malignant chest wall tumors. J Ultrasound Med. 2007; 26 (2): 157–62.
31. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcomas, Version 1.2016
32. Labarre D., Aziza R., Filleronb T., Delannes M., Delaunay F., Marques B., Ferron G., Chevreau C. Detection of local recurrences of limb soft tissue sarcomas: Is magnetic resonance imaging (MRI) relevant? Eur J Radiol. 2009; 72 (1): 50–53. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.05.027.
33. Grimer R., Judson I., Peake D., Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. Sarcoma. 2010; 50: 61–82. doi: 10.1155/2010/506182.
34. Ruka W., Rutkowski P., Krzakowski M. Soft tissue sarcomas in adult patients – guidelines for diagnosis and treatment. Nowotwory – J Oncol. 2010; 60: 55–65.
35. Gerrand C.H., Billingham L.J., Woll P.J., Grimer R.J. Follow-up after primary treatment of soft tissue sarcoma: a survey of current practice in the United Kingdom. Sarcoma. 2007; 34: 1–28. doi: 10.1155/2007/34128.
36. Brennan M.F. Follow-up is valuable and effective: true, true and unrelated? Ann Surg Oncol. 2000; 7 (1): 2–3.

Поступила 20.02.17

Принята в печать 16.03.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зиновьев Григорий Владимирович, аспирант научного отделения общей онкологии и урологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: zinovjevgrigory@gmail.com.

Гафтон Георгий Иванович, доктор медицинских наук, руководитель научного отделения общей онкологии и урологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: doc-tor@mail.ru.

Бусько Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, отделение лучевой диагностики, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия).

Мищенко Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия).

Гридасов Владимир Васильевич, врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия).

Гафтон Иван Георгиевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: gafton_ivan@mail.ru.

Семилетова Юлия Вадимовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: ssemitov@mail.ru.

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

DETECTION OF RECURRENT SOFT TISSUE SARCOMAS OF EXTREMITIES

G.V. Zinovyev¹, G.I. Gafton¹, E.A. Busko¹, A.V. Mishchenko¹, V.V. Gridasov¹,
I.G. Gafton¹, Yu.V. Semiletova^{1,2}

N.N. Petrov Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russia¹

68, Leningradskaya Street, 197758-Saint-Petersburg, township Pesochnyj, Russia.

E-mail: zinovevgrigory@gmail.com¹

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia²

41, Kirochnaya Street, 191015-Saint-Petersburg, Russia²

Abstract

Treatment of advanced soft tissue sarcoma (STS) has passed a difficult and long way of evolution from amputation surgery to complex limb-salvage interventions, but the problem of local recurrence is relevant today as 100 years ago. Tactics of monitoring after treatment of STS depends on the individual risk of recurrence and should be based on simple and effective diagnostic methods. Developing of new individualized approaches to patient follow up after primary treatment of STS is extremely necessary for early detection of local recurrence and improvement of overall survival, which requires close cooperation of clinical, morphological and radiology specialists.

Key words: soft tissue sarcomas, recurrence, diagnostic methods.

REFERENCES

1. Aliev M.D., Men T.Kh. The incidence of soft tissue sarcomas in Russia. *Sarcomas of Bones, Soft Tissue and Skin Tumors*. 2013; 3: 3–9. [in Russian]
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66 (1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21332.
3. Matsko D.E. Modern ideas about the morphological classification of soft tissue sarcomas and their practical significance. *Practical Oncology*. 2013; 14 (2): 77–83. [in Russian]
4. Coindre J., Terrier P., Guillou L., Le Doussal V., Collin F., Ranchère D., Sastre X., Vilain M.O., Bonichon F., N'Guyen Bui B. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 2001; 91 (10): 1914–26.
5. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach Medical, Surgical, & Radiation Oncology* (ed 14) / Eds. P.W.T. Pisters, M. Weiss, R. Maki et al. UBM Medica LLC, 2011.
6. Fong Y., Coit D.G., Woodruff J.M., Brennan M.F. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg*. 1993; 217 (1): 72–77.
7. James S.L., Davies A.M. Post-operative imaging of soft tissue sarcomas. *Cancer Imaging*. 2008; 8: 8–18. doi: 10.1102/1470-7330.2008.0003.
8. Teplyakov V.V., Bukharov F.D., Urlova A.N., Karpenko V.U., Derzhavin V.A., Mislavtsev I.V., Yakovleva E.C. Diagnostic and treatment mistakes in managing of soft tissue sarcoma. *Sarcomas of Bones, Soft Tissue and Skin Tumors*. 2012; 1: 29–35. [in Russian]
9. Frolova I.G., Kotova O.V., Tyukalov Yu.I., Velichko S.A., Bober E.E., Startseva Zh.A., Konovalov A.I., Bogoutdinova A.V. The potential value of ultrasound in diagnosis of soft tissue sarcoma (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 3: 82–89. [in Russian]
10. Vesnin A.G. Radiation diagnosis of soft tissue tumors. *Practical Oncology*. 2004; 5 (4): 243–249. [in Russian]
11. Semenov I.I., Zaytsev A.N., Krzhivitsiy P.I., Ponomareva A.I. Methods for diagnosis and evaluation of the extent of the spread of the process in soft tissue sarcomas. *Practical Oncology*. 2013; 14 (2): 87–96. [in Russian]
12. Fedorova I.V., Frolova I.G., Choyznzonov E.L., Velichko S.A., Tyukalov Yu.I. Evaluation of recurrences of soft tissue sarcomas using complex ultrasonography dates. *Siberian Journal of Oncology*. 2011; Suppl. 2: 37–39. [in Russian]
13. Zaytsev A.N., Negustorov Yu.F., Atavina O.A., Busko E.A. Elastography in algorithms of echographic differentiation of tumors of soft tissues containing fatty tissue. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 5: 47. [in Russian]
14. Novikov N.E. Contrast-enhanced ultrasound. History of development and modern capabilities. *Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics*. 2012; 2 (1): 20–28. [in Russian]
15. Quaia E., Calliada F., Bertolotto M., Rossi S., Garioni L., Rosa L., Pozzi-Mucelli R. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfurhexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology*. 2004; 232 (2): 420–430.
16. Wilson S.R., Kim T.K., Jang H.J., Burns P.N. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI. *Am J Roentgenol*. 2007; 189 (1): 7–12.
17. Stramare R., Gazzola M., Coran A., Somavilla M., Beltrame V., Gerardi M., Scattolin G., Faccinetti A., Rastrelli M., Grisan E., Montecco M.C., Rossi C.R., Rubaltelli L. Contrast-enhanced ultrasound findings in soft-tissue lesions: preliminary results. *J Ultrasound*. 2013; 16 (1): 21–27. doi: 10.1007/s40477-013-0005-1. eCollection 2013.
18. Zamogilnaya Y.A., Aliev M.D. Evaluation of the preoperative therapy by different methods of visualisation in patients with soft tissue sarcomas. *Sarcomas of Bones, Soft Tissue and Skin Tumors*. 2013; 2: 3–10. [in Russian]
19. Kransdorf M.J., Murphey M.D. Soft tissue tumors: post-treatment imaging. *Radiol Clin North Am*. 2006; 44: 463–72.
20. Fayad L.M., Jacobs M.A., Wang X., Carrino J.A., Bluemke D.A. Musculoskeletal tumors: how to use anatomic, functional, and metabolic MR techniques. *Radiology*. 2012; 265 (2): 340–356. doi: 10.1148/radiol.12111740. Review.
21. Al-Ibraheem A., Buck A.K., Benz M.R., Rudert M., Beer A.J., Mansour A., Pomykala K.L., Haller B., Juenger H., Scheidhauer K., Schwaiger M., Herrmann K. (18)Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of recurrent bone and soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2013; 119 (6): 1227–34. doi: 10.1002/cncr.27866.
22. Evilevitch V., Weber W.A., Tap W.D., Allen-Auerbach M., Chow K., Nelson S.D., Eilber F.R., Eckardt J.J., Elashoff R.M., Phelps M.E., Czernin J., Eilber F.C. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res*. 2008; 14 (3): 715–20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1762.
23. Benz M.R., Czernin J., Allen-Auerbach M.S., Tap W.D., Dry S.M., Elashoff D., Chow K., Evilevitch V., Eckardt J.J., Phelps M.E., Weber W.A., Eilber F.C. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res*. 2009; 15 (8): 2856–63. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2537.
24. Eary J.F., O'Sullivan F., Powitan Y., Chandhury K.R., Vernon C., Bruckner J.D., Conrad E.U. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29 (9): 1149–54.
25. Rodriguez-Alfons B., Mucientes Rasilla J., Mitjavila Casanovas M., Cardona Arboniés J., Cubedo R. 18F-FDG-PET-CT in soft tissue sarcomas: When to image? *Rev Esp Med Nucl Imagen*. 2014; 33 (1): 43–49. doi: 10.1016/j.rem.2013.07.005.

26. Rutkowski P, Lugowska I. Follow-up in soft tissue sarcomas. *Memo*. 2014; 7 (2): 92–96.
27. Chou Y.S., Liu C.Y., Chen W.M., Chen T.H., Chen P.C., Wu H.T., Chiou H.J., Shiau C.Y., Wu Y.C., Liu C.L., Chao T.C., Tzeng C.H., Yen C.C. Follow-up after primary treatment of soft tissue sarcoma of extremities: impact of frequency of follow-up imaging on disease-specific survival. *J Surg Oncol*. 2012; 106 (2): 155–61. doi: 10.1002/jso.23060.
28. Whooley B.P., Gibbs J.F., Mooney M.M., McGrath B.E., Kraybill W.G. Primary extremity sarcoma: What is the appropriate follow-up? *Ann Surg Oncol*. 2000; 7 (1): 9–14.
29. Puri A., Gulia A., Hawaldar R., Ranganathan P., Badwe R.A. Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472 (5): 1568–1575. doi: 10.1007/s11999-013-3385-9.
30. Briccoli A., Galletti S., Salone M., Morganti A., Pelotti P., Rocca M. Ultrasonography is superior to computed tomography and magnetic resonance imaging in determining superficial resection margins of malignant chest wall tumors. *J Ultrasound Med*. 2007; 26 (2): 157–62.
31. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcomas, Version 1.2016
32. Labarre D., Aziza R., Filleronb T., Delannes M., Delaunay F., Marques B., Ferron G., Chevreau C. Detection of local recurrences of limb soft tissue sarcomas: Is magnetic resonance imaging (MRI) relevant? *Eur J Radiol*. 2009; 72 (1): 50–53. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.05.027.
33. Grimer R., Judson I., Peake D., Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*. 2010; 50: 61–82. doi: 10.1155/2010/506182.
34. Ruka W., Rutkowski P., Krzakowski M. Soft tissue sarcomas in adult patients – guidelines for diagnosis and treatment. *Nowotwory – J Oncol*. 2010; 60: 55–65.
35. Gerrand C.H., Billingham L.J., Woll P.J., Grimer R.J. Follow-up after primary treatment of soft tissue sarcoma: a survey of current practice in the United Kingdom. *Sarcoma*. 2007; 34: 1–28. doi: 10.1155/2007/34128.
36. Brennan M.F. Follow-up is valuable and effective: true, true and unrelated? *Ann Surg Oncol*. 2000; 7 (1): 2–3.

Received 20.02.17
Accepted 16.03.17

ABOUT THE AUTHORS

Zinovyev Grigoriy V., MD, postgraduate, Scientific Department of General Oncology and Urology, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: zinovevgrigory@gmail.com.

Gafton Georgiy I., MD, DSc, Head of Scientific Department of General Oncology and Urology, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: doc-tor@mail.ru.

Busko Ekaterina A., MD, PhD, Physician, Ultrasound diagnostics, Department of Radiation Diagnostics. N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia).

Mishchenko Andrey V., MD, DSc, Head of Radiation Diagnostics Department, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia).

Gridasov Vladimir V., MD, Physician, Department of Radiation Diagnostics, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia).

Gafton Ivan G., MD, PhD, Physician, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: gafton_ivan@mail.ru.

Semiletova Yulia V., MD, PhD, Assistant of Oncology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: ssemiletov@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Сулейманов Э.А., Каприн А.Д., Костин А.А., Москвичева Л.И. Современные возможности диагностики и лечения больных злокачественными неорганными забрюшинными опухолями. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 90–96. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-90-96

For citation: Suleimanov E.A., Kaprin A.D., Kostin A.A., Moskvicheva L.I. Modern possibilities of diagnostics and treatment of patients with retroperitoneal tumors. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 90–96. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-90-96

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НЕОРГАННЫМИ ЗАБРЮШИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Э.А. Сулейманов¹, А.Д. Каприн², А.А. Костин², Л.И. Москвичева²

ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», г. Грозный, Россия¹

364029, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. Леонова, 81, e-mail: gburod@bk.ru¹

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва, Россия²

125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, 3. E-mail: cruelty666@mail.ru²

Аннотация

Обзор посвящен проблемам диагностики и лечения неорганных забрюшинных новообразований, возможности использования интраоперационных методов локального противоопухолевого воздействия на ложе удаленной опухоли у пациентов с резектабельными новообразованиями. Представлены данные о частоте встречаемости данной патологии, описаны риски рецидивирования и метастатический потенциал неорганных забрюшинных опухолей. Представлены особенности оперативных вмешательств по поводу неорганных забрюшинных опухолей, связанные с топографо-анатомическими особенностями забрюшинного пространства, мультицентричностью зачатков опухоли, их агрессивным инвазивным ростом. Описаны возможности лучевой терапии первичных и рецидивных опухолей данной локализации.

Ключевые слова: неорганные забрюшинные опухоли, интраоперационная флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия, лучевая терапия, регионарная гипертермия.

Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) представляют собой развивающиеся из мягких тканей новообразования, не имеющие органной принадлежности, расположенные в забрюшинном пространстве и отличающиеся многообразием гистогенеза [1]. Среди сарком мягких тканей на долю НЗО приходится 10–20 % [2–4]. Несмотря на редкую встречаемость (0,03–1,0 % всех новообразований человека), большинство опухолей забрюшинного пространства (до 80 %) являются злокачественными [1, 5]. Для неорганных опухолей данной локализации характерна высокая частота рецидивирования после хирургического лечения (13–82 %), чему способствуют отсутствие истинной капсулы опухоли, склонность к инфильтративному росту, мультицентричность зачатков, частое выполнение нерадикальных операций [2, 3, 5, 6]. Метастатический потенциал НЗО относительно низок и зависит от гистотипа – до 32 % данных опухолей метастазирует (в основном в печень и легкие) [4, 7]. Чаще всего отдаленные метастазы наблюдаются при лейомиосаркоме, параганглиоме, ангиосаркоме (20–28 %), реже – при мезенхимо-

ме (14 %) и наиболее редко – при липосаркоме (5,5 %) [1]. Повышенная склонность к лимфогенному метастазированию отмечена у рабдомиосарком, синовиальных сарком, светлоклеточных сарком. Поражение регионарных лимфатических узлов является плохим прогностическим фактором, 5-летняя выживаемость больных с саркомами мягких тканей с метастазами в регионарных лимфатических узлах составляет 6,6–24 % [1, 8].

Первое описание забрюшинной опухоли принадлежит Benivieni (1507 г.), обнаружившему ее при аутопсии. Термин «забрюшинная саркома» был предложен Lobstein в 1829 г., который предполагал, что источником данных новообразований являются тела позвонков. В России первое сообщение об опухолях, развивающихся из мягких тканей забрюшинного пространства, было сделано в 1890 г. Н.Н. Филипповым и М.М. Кузнецовым. Первая успешная операция по поводу забрюшинной опухоли выполнена в 1824 г. Lizar [1].

В настоящее время широко используется классификация опухолей мягких тканей ВОЗ, согласно которой новообразования подразделяются на добро-

качественные, промежуточные (местно агрессивные) и злокачественные [9]. Также широко внедрена в практическую деятельность международная гистологическая классификация TNM, согласно которой выделяют 16 видов опухолей мягких тканей [10]. Наиболее удобной в применении является гистологическая классификация опухолей мягких тканей, предложенная L. V. Ackerman в 1954 г., согласно которой опухоли подразделяются на мезенхимальные, нейрогенные и эмбриональные [5]. Большинство НЗО имеют мезодермальное происхождение (70 %), реже встречаются нейроэктодермальные опухоли (20 %) и новообразования, возникающие из эмбриональных элементов [11, 12].

Диагностика неорганных забрюшинных опухолей

Проблема диагностики и лечения неорганных забрюшинных опухолей является одной из наиболее дискуссионных в современной клинической онкологии. Это связано с особенностями клинического течения заболевания, топографо-анатомических взаимоотношений НЗО со структурами забрюшинного пространства, отсутствием специфической клинической картины заболевания, относительно молодым и трудоспособным контингентом пациентов, страдающих опухолевой патологией забрюшинного пространства. Следует отметить, что локализация, размеры, вовлечение окружающих структур, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли (G) являются наиболее значимыми факторами прогноза заболевания. Для их оценки при подозрении на НЗО необходимо реализовывать диагностический комплекс, отвечающий современным требованиям, включающий трепанобиопсию опухоли под ультразвуковой или КТ навигацией [13–15].

Обязательным условием планирования лечения является морфологическая верификация диагноза с уточнением степени дифференцировки опухоли (G) посредством цитологического, иммуноцитологического исследования материала, полученного при тонкоигольной биопсии или трепанобиопсии опухолевого образования под контролем УЗИ, КТ, либо открытой биопсии. Установление морфологического диагноза с использованием цитологического материала, полученного при тонкоигольной пункционной биопсии, по мнению ряда авторов, может представлять трудности, связанные с гетерогенностью опухоли по строению и плотности и возможным отсутствием однородного клеточного состава в зоне пункции [1].

С начала XXI века накоплен значительный опыт применения интраоперационной флуоресцентной диагностики опухолей различной локализации. Описано повышение радикальности хирургического лечения с применением флуоресцентной диагностики у больных первичными и метастатическими опухолями головного мозга, щитовидной железы,

молочной железы, легких, желудка, предстательной железы, мочевого пузыря, почки, яичников [16–22]. Метод флуоресцентной диагностики используют либо с целью повышения радикализма хирургического вмешательства (удаление опухолевых очаговых образований головного мозга или мочевого пузыря под контролем флуоресценции), либо для определения границ резекции и предотвращения непреднамеренной травматизации или удаления здоровых тканей (флуоресцентная навигация паращитовидных желез с целью их сохранения при хирургическом вмешательстве на щитовидной железе). Учитывая высокую чувствительность и специфичность метода, использование его в качестве дополнительного способа интраоперационной диагностики при хирургическом лечении неорганных забрюшинных опухолей позволяет добиться выполнения операции в объеме R0, снижения риска развития локального рецидива.

Варианты лечения злокачественных опухолей забрюшинного пространства

Основным методом радикального лечения первичных и рецидивных злокачественных новообразований забрюшинного пространства является хирургическое вмешательство [1]. Операции по поводу неорганных забрюшинных опухолей характеризуются сложностями, связанными с топографо-анатомическими особенностями забрюшинного пространства, мультицентричностью зачатков опухоли, их агрессивным инвазивным ростом [23]. В настоящее время имеет место тенденция к увеличению объема хирургических вмешательств за счет расширенных комбинированных операций, частота которых составляет 37–75 %. Наиболее часто выполняют нефрэктомия, резекции различных отделов пищеварительного тракта, поджелудочной железы, поясничных мышц, магистральных сосудов [24]. Одним из важных моментов адекватности операции при НЗО является правильный выбор оперативного доступа. Большинство хирургов используют чрезбрюшинный доступ, обеспечивающий пространство для качественной ревизии и манипуляций в ране. Показаниями для комбинированного доступа являются расположение опухоли в полости малого таза, высокая торако-абдоминальная локализация опухоли, переход опухолевого процесса на смежные топографо-анатомические зоны [1, 14].

Многофакторный анализ продемонстрировал связь прогноза течения заболевания со степенью злокачественности (G), гистологической структурой опухоли и объемом циторедукции [25]. Основными факторами неблагоприятного течения заболевания являются неполная резекция (R1/R2), низкая степень дифференцировки опухоли (G₂₋₄) и наличие регионарных и отдаленных метастазов [8, 9, 26–28]. Так, при резекции в объеме R0 до 97 % больных переживают 18 мес, в то время как при ре-

зекции R1/2 – данный интервал переживают только 15 % [28]. По данным S. Bonvalot (2009), 1-, 3- и 5-летняя общая выживаемость после радикальных резекций составляет 86, 66 и 57 % соответственно, медиана выживаемости – 72 мес [29].

Наличие верифицированных метастазов в лимфатических узлах различных анатомических зон диктует необходимость выполнения соответствующей лимфодиссекции [28]. Многие авторы сообщают об оправданности циторедуктивных операций у пациентов с резектабельным, но генерализованным процессом. Описано увеличение 5-летней выживаемости больных с метастатическим поражением легких с 25 до 39 %, выполнение циторедуктивных вмешательств при наличии метастазов в печени увеличивает медиану выживаемости с 11 до 30 мес [20, 30].

Несмотря на заметные успехи хирургии в лечении локализованных и местнораспространенных форм неорганных опухолей брюшинного пространства основным путем прогрессирования заболевания остается местный рецидив, возникающий в 70–75 % случаев в первые два года жизни после лечения. По мнению многих авторов, выполнение повторных оперативных вмешательств при рецидивах НЗО является оправданным, так как достоверно увеличивает продолжительность жизни данной группы больных [30, 31]. Однако возможности выполнения повторных операций весьма ограничены [28, 30, 32].

Исследования по применению лекарственного лечения и лучевой терапии в комбинированном лечении неорганных брюшинных опухолей показали отсутствие существенного повышения выживаемости по сравнению с хирургическим методом. Несмотря на это, в мире активно ведется поиск новых методов лечения и изучение роли дополнительных методов воздействия. Проведение лучевой терапии оправдано при низкодифференцированных (G_{3-4}) саркомах брюшинного пространства, преимущественно мезенхимальной и нейрогенной природы [26]. Вариабельность радиочувствительности брюшинных опухолей связана с полиморфностью их гистологической структуры, поэтому прогнозирование эффективности лучевой терапии остается проблематичным. Кроме того, подведение адекватной дозы к опухоли сопряжено с превышением толерантности органов брюшной полости и высоким риском развития лучевых реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [7, 28].

Опубликованы результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования Z9031, проведенного в США в 1993 году, в котором изучалась роль предоперационной и интраоперационной лучевой терапии в лечении НЗО [28]. Выявлено достоверное снижение местных рецидивов при неоадьювантной дистанционной лучевой терапии, однако увеличения общей и безрецидивной выживаемости не наблюдалось.

При низко- и недифференцированных (высококлеточных) опухолях рекомендуют применение комбинированное и комплексное лечение с включением лучевой терапии, полихимиотерапии как в неоадьювантном, так и адьювантном режимах, общей электромагнитной высокочастотной гипертермии. Наиболее широко используется схема: хирургическое удаление опухоли (при N+ выполняется лимфодиссекция) в комбинации с послеоперационной лучевой терапией (СОД 40–50 Гр, РОД 2 Гр) и 3–4 курсами адьювантной химиотерапии (при чувствительных гистологических типах опухоли). В случае сомнительной резектабельности опухолевого процесса проводят курс лучевой терапии в СОД 40–50 Гр в режиме классического фракционирования и/или 2–3 курса химиотерапии в условиях общей или регионарной гипертермии или без нее. При сохранении нерезектабельности опухоли проводят лучевую терапию до СОД 60–70 Гр за весь курс лечения и 3–4 курса химиотерапии (схема лечения определяется исходя из оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии) [29].

Известны варианты лечения нерезектабельных и метастатических форм НЗО комбинированным способом с проведением сеансов регионарной гипертермии одновременно с полихимиотерапией. Для создания регионарной гипертермии используются системы, располагающиеся вокруг таза. Один раз в 4 нед проводятся циклы полихимиотерапии по схеме: ифосфамид – 1800 мг/м² в 1, 2, 3, 4, 5-й дни; этопозид – 100 мг/м² в 1, 3, 5-й дни. Регионарная гипертермия проводится в 1-й и 5-й дни при минимальной температуре в опухоли, равной 40°C [29].

В 2000 г. был предложен способ лечения высококлеточных неорганных опухолей брюшинного пространства, включающий два и более сеанса общей электромагнитной гипертермии с воздушным краниocereбральным охлаждением до 39,5°C на фоне искусственной гипергликемии 22–33 мМ/л под общей анестезией с искусственной вентиляцией легких и полихимиотерапией, хирургическую операцию и повторные сеансы гипертермии-гипергликемии (3–4 сеанса) в тех же температурно-экспозиционных режимах с интервалом в 4–6 нед [33].

При выполнении нерадикальной операции (R1, R2) в настоящее время рекомендуют проведение лучевой терапии. Согласно результатам исследований, проведенных в клинике Мейо, применение комбинированного лечения, сочетающего операцию и послеоперационную ЛТ (СОД 45–60 Гр), у пациентов с положительным краем резекции способствовало достижению 2,5- и 5-летней выживаемости 83 % и 48,5 % соответственно. Рецидивы возникли у 4 (20 %) больных. По данным рандомизированных исследований, улучшения отдаленных результатов при неоадьювантной и адьювантной химиотерапии у пациентов с локализованными и

местнораспространенными формами неорганных забрюшинных опухолей не выявлено [24, 34–37]. Опубликованы результаты ряда исследований, включавших изучение схем и методик лекарственной и лучевой терапии. Однако существенного улучшения выживаемости больных при комбинированном лечении по сравнению с хирургическим вмешательством не получено [38–41].

Высокая частота рецидивирования злокачественных новообразований забрюшинного пространства после хирургического и комбинированного лечения потребовала решения вопросов о применении высокочувствительных диагностических методик во время операции для выявления остаточной опухолевой ткани и скрытых, визуально не определяющихся очагов, а также о выборе дополнительного воздействия на ложе опухоли для достижения радикальности операции (R0). В качестве дополнительного интраоперационного воздействия на ложе НЗО для повышения радикальности лечения и снижения риска рецидивирования используются различные методы. При высокозлокачественных формах НЗО и их размерах более 5 см возможно проведение комбинированного лечения, включающего предоперационную лучевую терапию с модулированной интенсивностью (intensity-modulated radiation therapy – IMRT) с СОД 50–56 Гр, с последующей операцией и интраоперационной лучевой терапией СОД 10–12 Гр. Данный метод позволяет достичь общей и безрецидивной пятилетней выживаемости, равной 40 % и 74 %, уровня рецидивирования за 5-летний срок – 72 %. Ранние постлучевые осложнения III степени наблюдались в 15 %, поздние – в 6 % [42].

В литературе описана методика интраоперационной электронно-лучевой терапии (intraoperative electron beam radiation therapy – IOERT) СОД 12,5 Гр в качестве метода адъювантного лечения НЗО. В исследование были включены 18 человек, средний размер неорганных забрюшинных опухолей составлял 15 см. В результате комбинированного лечения 4 пациента умерли в периоперационном периоде, медиана наблюдения составила 3,6 года. Локальный рецидив в зоне облучения развился в 5 (31 %) случаях [43].

При анализе российской и зарубежной литературы отмечено крайне малое число работ, посвященных анализу применения интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) при комбинированном лечении НЗО, что, вероятно, связано с редкостью данной патологии. Метод ФДТ характеризуется отсутствием ограничений, характерных для лекарственной и лучевой терапии (низкая химио- и радиочувствительность различных гистотипов опухоли, достижение либо превышение уровня радиотолерантности окружающих здоровых тканей) [44–46]. Впервые ФДТ при комбинированном лечении опухолей

забрюшинного пространства была применена в 1988 г. R.N. Nambisan et al. из Мемориального госпиталя «Розвель парк» (Баффало, США). Авторы использовали ФДТ у 10 пациентов с рецидивными забрюшинными саркомами, выполнялось хирургическое удаление опухоли с интраоперационным ФДТ на ложе опухоли. У 8 из 10 больных было выполнено радикальное удаление опухоли. Двое больных прожили 24 и 28 мес после лечения без рецидива [47].

В 2011 г. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России был разработан, запатентован и внедрен в практику метод интраоперационной фотодинамической терапии при неорганных забрюшинных опухолях. Особенностью методики является то, что лечение больных НЗО осуществляют с использованием фотосенсибилизаторов, обладающих высокой тропностью к опухолевым тканям органов малого таза и забрюшинного пространства, путем лазерного воздействия на ложе опухоли после ее полного удаления в пределах здоровых тканей с помощью источника света с длиной волны, характерной для используемого препарата. При этом выполняют моделирование поля облучения и экранируют петли тонкой кишки, толстую кишку, желудок и магистральные сосуды с помощью увлажненного операционного белья. Лазерное воздействие осуществляют с помощью макролинзы, по крайней мере из одной позиции, плотность энергии облучения составляет 30 Дж/см², доза энергии облучения – 840–1710 Дж. В результате повышения плотности энергии на 1 см² возрастает общая доза поглощения энергии, что увеличивает эффективность проводимой терапии. В 2013 г. опубликованы результаты оценки эффективности лечения 17 пациентов с резектабельной первичной или рецидивной ретроперитонеальной опухолью, которым в общей сложности было проведено 22 курса интраоперационной ФДТ по предложенной методике. Частота местного рецидивирования составила 17,6 %. Полученные данные позволили авторам сделать выводы о безопасности метода и высокой тропности использованных фотосенсибилизаторов к тканям неорганных забрюшинных опухолей различной гистологической структуры [48].

Заключение

Использование интраоперационных методов локального воздействия на ложе удаленной неорганных забрюшинной опухоли, в том числе у пациентов с высоким риском местного рецидива, в значительной степени способствует повышению радикализма оперативного вмешательства, увеличению общей и безрецидивной пятилетней выживаемости. Однако проблема выбора оптимального метода интраоперационного воздействия при НЗО окончательно не решена и требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клименков А.А., Губина Г.И. Неорганные забрюшинные опухоли: основные принципы диагностики и хирургической тактики. Практическая онкология. 2004; 5 (14): 285–290.
2. Guillou L., Coindre J.M., Bonichon F., Nguyen B.B., Terrier P., Collin F., Jacquemier J. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. J Clin Oncol. 1997; 15: 350.
3. Наврузов С.Н., Юсупбеков А.А., Джурев М.Д. Хирургическое лечение первичных неорганных забрюшинных опухолей. Российский онкологический журнал. 2006; 2: 38–41.
4. Лурия И.А., Шматко Л.Л., Терещенко Т.В., Чайка Т.В., Гончаров К.А., Тромса О.А. Липосаркома забрюшинного пространства (случай из практики). Клиническая онкология. 2013; 3 (11): 1–7.
5. Бабаян Л.А. Неорганные забрюшинные опухоли. Избранные лекции по клинической онкологии. М., 2000; 420–436.
6. Russo P., Kim Y., Ravindran S., Huang W., Brennan M. Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma. Ann Surg Oncol. 1997; 4 (5): 421–424.
7. Pisters P.W., O'Sullivan B. Retroperitoneal sarcomas: combined modality treatment approaches. Curr Opin Oncol. 2002; 14: 400–405.
8. Pisters P.W., Ballo M.T., Patel S.R. Preoperative chemoradiation treatment strategies for localized sarcoma. Ann Surg Oncol. 2002 Jul-Aug; 9 (6): 535–42.
9. WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press, 2002.
10. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекин К. TNM: Классификация злокачественных опухолей. 6-е изд. СПб., 2003; 107–117.
11. Вашихмадзе Л.А., Бутенко А.В., Сидоров Д.В., Черемисов В.В. Повторные операции при первичных и рецидивных неорганных опухолях забрюшинного пространства. Онкохирургия. 2008; 1: 43.
12. Афанасьев С.Г., Августинюк А.В., Усынин Е.А., Самцов Е.Н., Фролова И.Г., Перельмутер В.М., Родичева Н.С. Случай успешного лечения гигантской забрюшинной липомикомы. Сибирский онкологический журнал. 2009; 3: 79–82.
13. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Сдвижков А.М., Чазова Н.Л., Абдуллаева А.А., Винникова А.В., Гваршивили А.А. Диагностика и лечение забрюшинных липом и липосарком. Российский онкологический журнал. 2011; 3: 10–15.
14. Наврузов С.Н., Юсупбеков А.А., Джурев М.Д. Хирургическое лечение первичных неорганных забрюшинных опухолей. Российский онкологический журнал. 2006; 2: 38–41.
15. Ulsan S., Kizilkilic C., Yildirim T., Hurcan C., Bal N., Nursal T.Z. Radiological findings of primary retroperitoneal synovial sarcoma. Brit J Radiol. 2005; 78: 166–169.
16. Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Гавицук М.В. Интраоперационная фотодинамическая терапия в комбинированном лечении больных недифференцированным раком щитовидной железы. Онкохирургия. 2013; 5 (1): 31–32.
17. Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К., Иванова-Радкевич В.И. Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы. Biomedical Photonics. 2016; 5 (1): 9–14.
18. Аминов С.А., Гельфонд М.Л. Обоснование применения интраоперационной фотодинамической терапии немелкоклеточного рака легкого. Вестник РУДН, серия Медицина. 2010; 3: 176–179.
19. Филоненко Е.В., Вашихмадзе Л.А., Кириллов Н.В., Хомяков В.М. Интраоперационная фотодинамическая терапия в хирургическом лечении рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2012; 2: 84–89.
20. Чернышев И.В., Анохин О.И., Алтунин Д.В., Самсонов Ю.В., Кузьмин С.Г., Ворожцов Г.Н. Адьювантная фотодинамическая терапия с препаратом фотосенсибилизатора мочевого пузыря. Российский биотерапевтический журнал. 2007; 6 (1): 27.
21. Чернышев И.В., Алтунин Д.В., Самсонов Ю.В., Каллаев К.К. Новые возможности фотодинамической диагностики и лечения рака предстательной железы и почки. Экспериментальная и клиническая урология. 2011; 2–3: 92–94.
22. Мисюкевич Н.Д. Интраоперационная фотодинамическая терапия при распространенных формах рака яичников. Опыт первого применения. Сибирский онкологический журнал. 2015; Прил. № 1: 58.
23. Erzen D., Sencar M., Novak J. Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana. J Surg Oncol. 2005; 91 (1): 1–9.
24. Стилиди И.С., Губина Г.И., Неред С.Н., Клименков А.А., Сельчук В.Ю., Тюрин И.Е., Каклашвили Н.Н. Непосредственные результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей. Вестник Московского онкологического общества. 2006; 5.
25. Bonvalot S., Rivoire M., Castaing M., Stoeckle E., Le Cesne A., Blay J.Y., Laplanche A. Primary Retroperitoneal Sarcomas: A Multivariate Analysis of Surgical Factors Associated With Local Control. J Clin Oncol. 2009; 27 (1): 31–37.
26. Gronchi A., Lo Vullo S., Fiore M., Mussi C., Stacchiotti S., Collini P., Casali P.G. Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas. Patterns of Recurrence in 167 Patients Treated at a Single Institution. Cancer. 2004; 100 (11): 2448–2455.
27. Stoeckle E., Coindre J.M., Bonvalot S., Kantor G., Terrier P., Bonichon F., Nguyen B. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Cancer. 2001; 92 (2): 359–368.
28. Windham T.C., Pisters P.W. Retroperitoneal Sarcomas. Cancer Control. 2005; 12 (1): 36–43.
29. Клинические рекомендации. Онкология. Под ред. В.И. Чисова. М., 2006; 356–372.
30. Вашихмадзе Л.А., Черемисов В.В., Хомяков В.М. Современные возможности хирургии внеорганных забрюшинных опухолей. Вестник Московского онкологического общества. 2013; 4: 1–9.
31. Васильев С.Н., Важенни А.В., Котляров Е.В., Шарабура Т.М., Аллеев Б.И., Кузнецов Е.В., Привалов А.В. Хирургическое и комбинированное лечение сарком мягких тканей. Сибирский онкологический журнал. 2002; 1: 54–55.
32. El-Baradi M., Ahmad M., Abd El-Ghany M., Manar M., Gamal E. Prognostic factors for retroperitoneal soft-tissue sarcoma. J Egyptian Nat Cancer Inst. 2003; 15 (4): 265–274.
33. Фрадкин С.З. Современное состояние гипертермической онкологии и тенденции ее развития. Медицинские новости. 2004; 3: 3–8.
34. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М., 2005.
35. Branwell V.H.C., Anderson D., Charette M.L. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adults patients with local advanced or metastatic soft-tissue sarcomas. The Cochrane Library. 2004; 2.
36. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T., Thun M.J. Cancer statistics 2003. CA Cancer J. Clin. 2003; 53: 25–26.
37. Junginger T., Harms D., Hossfeld D.K., Budach V. Weichteil sarcome der Extremitäten, der Brust und Bauchwand, und des retroperitoneum. Diagnostik und Therapie bei Erwachsenen. Dtsch, Arztebl. 2001; 98 (50): 2641–2646.
38. Gilbeau L., Kantor G., Stoeckle E., Lagarde P., Thomas L., Kind M., Bui B.N. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. Radiother Oncol. 2002; 65 (3): 137–143.
39. Hassan I., Park S.Z., Donohue J.H., Nagorney D.M., Kay P.A., Nasciement A.G., Ilstrup D.M. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. Ann Surg. 2004; 239 (2): 244–250.
40. Pirayesh A., Chee Y., Helliwell T.R., Hershman M.J., Leinster S.J., Fordham M.V., Poston G.J. The management of retroperitoneal soft tissue sarcoma: a single institution experience with a review of the literature. Eur J Surg Oncol. 2001; 27 (5): 491–497.
41. Wong S., Brennan M.F. Therapeutic management of intra-abdominal and retroperitoneal soft tissue sarcomas. Chirurg. 2004; 75 (12): 1147–1181.
42. Roeder F., Ulrich A., Hahl G., Uhl M., Saleh-Ebrahimi L., Huber P.E., Schulz-Ertner D., Nikoghosyan A.V., Alldinger I., Krempien R., Mechttersheimer G., Hensley F.W., Debus J., Bischof M. Clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. BMC Cancer. 2014 Aug 27; 14: 617. doi: 10.1186/1471-2407-14-617.
43. Sweeting R.S., Deal A.M., Llaguna O.H., Bednarski B.K., Meyers M.O., Yeh J.J., Calvo B.F., Tepper J.E., Kim H.J. Intraoperative electron radiation therapy as an important treatment modality in retroperitoneal sarcoma. J Surg Res. 2013 Nov; 185 (1): 245–9.
44. Филоненко Е.В., Серова Е.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике. Biomedical Photonics. 2016; 5 (2): 26–37.
45. Акопов А.Л., Казаков Н.В., Русанов А.А., Карпсон А. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2015; 4 (2): 9–16.
46. Зырянов Б.Н., Евтушенко В.А., Вусик М.В., Черемисина О.В. Использование низкоэнергетического лазера на парах меди в онкологической практике. Российский онкологический журнал. 1997; 3: 26–28.
47. Nambisan R.N., Karakousis C.P., Holyoke E.D., Dougherty T.J. Intraoperative photodynamic therapy for retroperitoneal sarcomas. Cancer. 1988; 61 (6): 1248–52.
48. Вашихмадзе Л.А., Филоненко Е.В., Черемисов В.В., Хомяков В.М. Интраоперационная фотодинамическая терапия при неорганных забрюшинных опухолях. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013; 2 (2): 8–12.

Поступила 12.12.16

Принята в печать 16.02.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сулейманов Эльхан Абдуллаевич, кандидат медицинских наук, главный врач ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» (г. Грозный, Россия). E-mail: gburod@bk.ru.

Каприн Андрей Дмитриевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101.

Костин Андрей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии, онкологии и радиологии ФПК МР РУДН (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8073-0899.

Москвичева Людмила Ивановна, лаборант-исследователь, Центр лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: cruelty666@mail.ru. SPIN-код: 8321-3464.

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

MODERN POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH RETROPERITONEAL TUMORS

E.A. Suleimanov¹, A.D. Kaprin², A.A. Kostin², L.I. Moskvicheva²

Grozny Republican Oncologic Dispensary, Grozny, Russia¹

81, Leonova Street, 364029-Grozny, Russia. E-mail: gburod@bk.ru¹

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia²

3, Botkinsky proezd 2-nd, 125284-Moscow, Russia. E-mail: cruelty666@mail.ru²

Abstract

The review deals with the evaluation of options antitumor treatment of retroperitoneal tumors, the use of intraoperative methods of the local adjuvant cancer treatment in the combined treatment of patients with resectable retroperitoneal tumors. Presents data of the occurrence of this pathology among all tumors and soft tissue sarcomas, described the risks of recurrence and metastatic potential of retroperitoneal tumors. The peculiarities of surgical interventions regarding recurrence non-organ retroperitoneal tumors, associated with topographic and anatomical features of the retroperitoneal space, multicentricity the rudiments of the tumor, aggressive invasive growth. The possibilities of radiation therapy of primary and recurrent tumors of this localization.

Key words: retroperitoneal tumors, intraoperative fluorescence diagnostics, photodynamic therapy, radiation therapy, regional hyperthermia.

REFERENCES

1. Klimenkov A.A., Gubina G.I. Inorganic retroperitoneal tumors: the basic principles of diagnosis and surgical tactics. Practical oncology. 2004; 5 (4): 285–290. [in Russian]
2. Guillou L., Coindre J.M., Bonichon F., Nguyen B.B., Terrier P., Collin F., Jacquemier J. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 350.
3. Navruzov S.N., Yusupbekov A.A., Djuraev M.D. Surgical treatment of primary non-organic retroperitoneal tumors. Russian Cancer Journal. 2006; 2: 38–41. [in Russian]
4. Lurin I.A., Shmatko L.L., Tereshchenko T.V., Chaika T.V., Goncharov K.A., Tromsa O.A. Liposarcoma of retroperitoneal space (case from practice). Clinical oncology. 2013; 3 (11): 1–7. [in Russian]
5. Babayan L.A. Inorganic retroperitoneal tumors. Selected lectures on clinical oncology. M., 2000; 420–436. [in Russian]
6. Russo P., Kim Y., Ravindran S., Huang W., Brennan M. Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma. Ann. Surg. Oncol. 1997; 4 (5): 421–424.
7. Pisters P.W., O'Sullivan B. Retroperitoneal sarcomas: combined modality treatment approaches. Curr. Opin. Oncol. 2002; 14: 400–405.
8. Pisters P.W., Ballo M.T., Patel S.R. Preoperative chemoradiation treatment strategies for localized sarcoma. Ann. Surg. Oncol. 2002 Jul-Aug; 9 (6): 535–42.
9. WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press, 2002.
10. Sobin L.H., Gospodarovich M.K., Wittkend K. TNM: Classification of malignant tumors. 6th ed. SPb., 2003; 107–117. [in Russian]
11. Vashakmadze L.A., Butenko A.V., Sidorov D.V., Cheremisov V.V. Repeated operations with primary and recurrent non-organic tumors of retroperitoneal space. Oncosurgery. 2008; 1: 43. [in Russian]
12. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Usynin E.A., Samtsov E.N., Frolova I.G., Perelmutter V.M., Rodicheva N.S. The case of successful treatment of giant retroperitoneal lipomixoma. Siberian Journal of Oncology. 2009; 3: 79–82. [in Russian]
13. Khachenko V.P., Chikvadze V.D., Sdvizhkov V.D., Chazova N.L., Abdulaeva A.A., Vinikovetskaya A.V., Gvarishvili A.A. Diagnosis and treatment of retroperitoneal limes and liposarcomas. Russian oncology journal. 2011; 3: 10–15. [in Russian]
14. Navruzov S.N., Yusupbekov A.A., Dzhuraev M.D. Surgical treatment of primary non-organic retroperitoneal tumors. Russian Oncology Journal. 2006; 2: 38–41. [in Russian]
15. Ulsan S., Kizilkilic C., Yildirim T., Hurcan C., Bal N., Nursal T.Z. Radiological findings of primary retroperitoneal synovial Sarcoma. Brit J Radiol. 2005; 78: 166–169.
16. Gostinskiy A.V., Romanchishen A.F., Gactshuk M.V. Intraoperative photodynamic therapy in combined treatment of patients with undifferentiated thyroid cancer. Oncosurgery 2013; 5 (1): 31–32. [in Russian]

17. Filonenko E.V., Saribkyan E.K., Ivanova-Radkevich V.I. Possibilities of intraoperative photodynamic therapy in the treatment of locally advanced breast cancer. *Biomedical Photonics*. 2016; 5 (1): 9–14. [in Russian]
18. Aminodov S.A., Gelfond M.L. Rationale for the use of intraoperative photodynamic therapy for non-small cell lung cancer. *Bulletin of RUDN, series Medicine*. 2010; 3: 176–179. [in Russian]
19. Filonenko E.V., Vashakmadze L.A., Kirillov N.V., Homyakov V.M. Intraoperative photodynamic therapy in the surgical treatment of stomach cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012; 2 (50): 84–89. [in Russian]
20. Chernyshov I.V., Apolihin O.I., Altunin D.V., Samsonov Yu.V., Kuz'min S.G., Vorozhtsov G.N. Adjuvant photodynamic therapy with the drug photosens of superficial bladder cancer. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2007; 6 (1): 27. [in Russian]
21. Chernyshov I.V., Altunin D.V., Samsonov Yu.V., Kallaev K.K. New possibilities of photodynamic diagnostics and treatment of prostate and kidney cancer. *Experimental and clinical urology*. 2011; 2–3: 92–94. [in Russian]
22. Misyukevich N.D. Intraoperative photodynamic therapy for advanced forms of ovarian cancer. Experience of the first application. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; Suppl. 1: 58. [in Russian]
23. Erzen D., Sencar M., Novak J. Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana. *J Surg Oncol*. 2005; 91 (1): 1–9.
24. Stildi I.S., Gubina G.I., Nered S.N., Klimenkov A.A., Sel'chuk V.Yu., Tyurin I.E., Kakiashvili N.N. Immediate results of surgical treatment of inorganic retroperitoneal tumors. *Bulletin of the Moscow Cancer Society*. 2006; 5. [in Russian]
25. Bonvalot S., Rivoire M., Castaing M., Stoeckle E., Le Cesne A., Blay J.Y., Laplanche A. Primary Retroperitoneal Sarcomas: A Multivariate Analysis of Surgical Factors Associated With Local Control. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (1): 31–37.
26. Gronchi A., Lo Vullo S., Fiore M., Mussi C., Stacchiotti S., Collini P., Casali P.G. Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas. Patterns of Recurrence in 167 Patients Treated at a Single Institution. *Cancer*. 2004; 100 (11): 2448–2455.
27. Stoeckle E., Coindre J.M., Bonvalot S., Kantor G., Terrier P., Bonichon F., Nguyen B. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Cancer*. 2001; 92 (2): 359–368.
28. Windham T.C., Pisters W.T. Retroperitoneal Sarcomas. *Cancer Control*. 2005; 12(1): 36–43.
29. *Clinical Recommendations*. Oncology. Eds. V.I. Chissov. Moscow, 2006; 356–372. [in Russian]
30. Vashakmadze L.A., Cheremisov V.V., Homyakov V.M. Modern possibilities of surgery of extraorganic retroperitoneal tumors. *Bulletin of the Moscow Cancer Society*. 2013; 4: 1–9. [in Russian]
31. Vasilyev S.N., Vazhenin A.V., Kotlyarov E.V., Sharabura T.M., Alpeev B.I., Kuznetsov E.V., Privalov A.V. Surgical and combined treatment of soft tissue sarcomas. *Siberian Journal of Oncology*. 2002; 1: 54–55. [in Russian]
32. El-Baradi M., Ahmad M., Abd El-Ghany M., Manar M., Gamal E. Prognostic factors for retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *J Egyptian Nat Cancer Inst*. 2003; 15 (4): 265–274.
33. Fradkin S.Z. Current state of hyperthermic oncology and its development trends. *Medical News*. 2004; 3: 3–8. [in Russian]
34. Perevodchikova N.I. Manual for chemotherapy of tumor diseases. Moscow, 2005. [in Russian]
35. Branwell V.H.C., Anderson D., Charette M.L. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adults patients with local advanced or metastatic soft-tissue sarcomas. *The Cochrane Library*. 2004; 2.
36. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T., Thun M.J. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003; 53: 25–26.
37. Junginger T., Harms D., Hossfeld D.K., Budach V. Weichteil sarcome der Extremitäten, der Brust und Bauchwand, und des retroperitoneus. Diagnostik und Therapie bei Erwachsenen. *Dtsch, Arztebl*. 2001; 98 (50): 2641–2646.
38. Gilbeau L., Kantor G., Stoeckle E., Lagarde P., Thomas L., Kind M., Bui B.N. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol*. 2002; 65 (3): 137–143.
39. Hassan I., Park S.Z., Donohue J.H., Nagorney D.M., Kay P.A., Nasciemento A.G., Ilstrup D.M. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. *Ann Surg*. 2004; 239 (2): 244–250.
40. Pirayesh A., Chee Y., Helliwell T.R., Hershman M.J., Leinster S.J., Fordham M.V., Poston G.J. The management of retroperitoneal soft tissue sarcoma: a single institution experience with a review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2001; 27 (5): 491–497.
41. Wong S., Brennan M.F. Therapeutic management of intra-abdominal and retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Chirurg*. 2004; 75 (12): 1147–1181.
42. Roeder F., Ulrich A., Habi G., Uhl M., Saleh-Ebrahimi L., Huber P.E., Schulz-Ertner D., Nikoghosyan A.V., Alldinger I., Krempien R., Mechttersheimer G., Hensley F.W., Debus J., Bischof M. Clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. *BMC Cancer*. 2014 Aug 27; 14: 617. doi: 10.1186/1471-2407-14-617.
43. Sweeting R.S., Deal A.M., Llaguna O.H., Bednarski B.K., Meyers M.O., Yeh J.J., Calvo B.F., Tepper J.E., Kim H.J. Intraoperative electron radiation therapy as an important treatment modality in retroperitoneal sarcoma. *J Surg Res*. 2013 Nov; 185 (1): 245–9.
44. Filonenko E.V., Serova E.G. Photodynamic therapy in clinical practice. *Biomedical Photonics*. 2016; 5 (2): 26–37. [in Russian]
45. Akopov A.L., Kazakov N.V., Rusanov A.A., Carlson A. Mechanisms of photodynamic influence in the treatment of cancer patients. 2015; 4 (2): 9–16. [in Russian]
46. Zyryanov B.N., Yevtushenko V.A., Vusik M.V., Cheremisina O.V. Use of low-energy copper vapor laser in oncology practice. *Russian Oncology Journal*. 1997; 3: 26–28. [in Russian]
47. Nambisan R.N., Karakousis C.P., Holyoke E.D., Dougherty T.J. Intraoperative photodynamic therapy for retroperitoneal sarcomas. *Cancer*. 1988; 61 (6): 1248–52.
48. Vashakmadze L.A., Filonenko E.V., Cheremisov V.V., Homyakov V.M. Photodynamic therapy and photodiagnostics. 2013; 2 (2): 8–12. [in Russian]

Received 12.12.16
Accepted 16.02.17

ABOUT THE AUTHORS

Suleimanov El'khan A., MD, PhD, Head Physician, Republic Oncology Dispensary (Grozny, Russia). E-mail: gburud@bk.ru
Kaprin Andrey D., MD, PhD, Professor, Associate member of the Russian Academy of Sciences; General Director of National Medical Research Radiological Centre; Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). SPIN-code: 1759-8101.
Kostin Andrey A., MD, PhD, Professor, Vice Director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). SPIN-code: 8073-0899.
Moskvicheva Ludmila I., Laboratory Researcher of Laser and Photodynamic Diagnosis and Therapy, Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: cruelty666@mail.ru. SPIN-code: 8321-3464.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-97-102

УДК: 616.213.6-006.487-073.756.8-08

Для цитирования: Крылов А.С., Ширяев С.В., Рыжков А.Д., Михайлова Е.В., Гончаров М.О., Севрюков Д.Д. ОФЭКТ/РКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом в мониторинге эстезионейробластомы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 97–102. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-97-102

For citation: Krylov A.S., Shiryayev S.V., Ryzhkov A.D., Mikhailova E.M., Goncharov M.O., Sevryukov D.D. SPECT/CT with ^{99m}Tc -MIBI in Monitoring of Esthesioneuroblastoma. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 97–102. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-97-102

ОФЭКТ/РКТ С ^{99m}Tc -ТЕХНЕТРИЛОМ В МОНИТОРИНГЕ ЭСТЕЗИОНЕЙРОБЛАСТОМЫ

**А.С. Крылов, С.В. Ширяев, А.Д. Рыжков, Е.В. Михайлова, М.О. Гончаров,
Д.Д. Севрюков**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: krilovas@rambler.ru

Аннотация

На примере клинического случая продемонстрированы возможности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Технетрилом в режиме ОФЭКТ/РКТ в первичной диагностике и контроле лечения эстезионейробластомы. В научной литературе сведений о такой методике визуализации эстезионейробластомы не найдено. Выявлены первичная опухоль в правом носовом ходу у ребёнка 11 лет и рецидив заболевания через 4 года после окончания радикальной терапии. ОФЭКТ/РКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом позволило провести качественную визуализацию опухолевого узла, в том числе и рецидивного, и подтвердило наличие биологической активности патологического образования. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом может быть перспективным методом диагностики эстезионейробластомы в связи с высокими диагностическими возможностями и доступностью радиофармпрепарата ^{99m}Tc -Технетрил. Метод заслуживает дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ОФЭКТ/РКТ, ^{99m}Tc -Технетрил, сцинтиграфия, эстезионейробластома, мониторинг.

Эстезионейробластома (ЭНБ) или ольфакторная нейробластома – опухоль, развивающаяся из стволовых клеток обонятельного эпителия. Входит в редкую группу злокачественных опухолей нейроэктодермальной природы. По данным статистической службы РОНЦ им. Н.Н. Блохина, ЭНБ составляет 10,8 % всех злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух. Частота встречаемости ЭНБ составляет 3–15 % [1–3]. Первое упоминание в научной литературе датируется 1924 г. В 1997 г. был представлен обзор литературы, включающий 2145 случаев ЭНБ во всём мире [4]. В отечественной литературе с 1996 г. и по настоящее время описаны как отдельные случаи, так и исследования, включающие 78 пациентов с ЭНБ [3, 5, 6].

Гистологические варианты опухоли включают: собственно эстезионейробластому, эстезионейроцитому и эстезионейроэпителиому. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Чаще ЭНБ выявляется у детей старше 10 лет. На начальных

стадиях опухоль появляется в верхних отделах носовой полости. Может инфильтрировать придаточные синусы, основание черепа и проникать в полость черепа, а также в орбиты. Для опухоли характерно частое метастазирование в регионарные заглоточные, верхние глубокие шейные, околоушные и поднижнечелюстные лимфоузлы. Отдаленные метастазы обнаруживаются в печени, легких, плевре и костях.

Основными проявлениями ЭНБ являются: выделения из носа, нарушение носового дыхания, вплоть до аносмии, боль и припухлость мягких тканей лица. Симптоматика зависит от стадии заболевания и может проявляться в виде увеличения лимфатических узлов, затруднения глотания, экзофтальма, диплопии, шаткости зубов и их выпадения, внутричерепной гипертензии при прорастании в полость черепа. Основной проблемой пациентов с ЭНБ является запущенность заболевания, связанная со скрытым течением болезни, незнанием онкопатологии полости носа и недо-

статочным использованием современных методов диагностики врачами общей практики.

Диагностика ЭНБ на ранних этапах затруднена и требует дифференцированного подхода с диагностикой воспалительных процессов, аденоидита, инородного тела, полипов носа. Комплексная диагностика ЭНБ включает: осмотр полости носа, риноскопию, цитологическое исследование отделяемого, биопсию, рентгенографию, РКТ, МРТ, УЗИ внутренних органов и мягких тканей шеи, фиброскопию, сцинтиграфию скелета и сцинтиграфию с туморотропным РФП ^{123}I -МИБГ, используемым для диагностики нейрогенных опухолей [3, 7].

Лечение ЭНБ включает весь арсенал терапии злокачественных опухолей [8, 9]. Хирургическое лечение зависит от локализации опухоли, размеров, прорастания в другие отделы, наличия метастазов. Преимущество отдаётся органосохраняющим операциям, но не в ущерб радикальности. При начальных стадиях заболевания проводится малоинвазивное вмешательство через трансназальный эндоскопический доступ [5]. Химиотерапия чаще применяется на дооперационном этапе, при прорастании опухоли в соседние ткани и наличии метастазов. Часто химиотерапия сочетается с лучевой терапией (ЛТ), которая является одним из основных методов лечения ЭНБ. Применяется дистанционная ЛТ, протонная терапия, брахитерапия и радиохирurgia (кибер-нож и новалис). Лучевая терапия эффективна при облучении регионарных метастазов, например в костной ткани.

Клинический случай

Пациент Р., 1999 г.р., болен с сентября 2010 г. Обратился к оториноларингологу по поводу снижения слуха и кровотечений из полости носа. Было выявлено объёмное образование полости носа и выполнена биопсия. Гистологическое заключение: эстезионейробластома.

По месту жительства проведено 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) (винкристин, циклофосфан, доксорубицин). По данным контрольного осмотра удалось добиться сокращения размеров опухоли (без уточнения). Дополнительно проведено еще 5 курсов ПХТ по протоколу лечения саркомы Юинга среднего риска. После чего был направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Пациенту проведена комплексная диагностика, включающая пересмотр представленных данных МРТ. Установлено наличие остаточной опухолевой ткани в решетчатом лабиринте. С целью уточнения активности патологического процесса после проведённых 9 курсов ПХТ пациент был направлен в лабораторию радиоизотопной диагностики для проведения сканирования мягких тканей. На первом этапе было принято решение выполнить сканирование с неспецифичным туморотропным РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрил в режиме «всё тело».

Исследование выполнено 01.11.2011 на гибридной гамма-камере Symbia T2 фирмы Siemens (Гер-

мания) через 15 мин после внутривенного введения 370 МБк $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрила. Сцинтиграфия всего тела проводилась в положении больного лежа на спине с использованием коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Регистрация импульсов проводилась на энергетическом пике 140 КэВ. Продолжительность исследования – 15 мин (время движения стола 12 см/мин). Принимая во внимание низкую информативность планарных сцинтиграмм и повышенный захват РФП слизистыми и экзокринными железами, вторым этапом, не снимая пациента со стола аппарата, было выполнено дополнительное томографическое исследование в режиме ОФЭКТ/РКТ головы (рис. 1, 2). Исследование проведено на комбинированной ОФЭКТ/РКТ системе Symbia T2 с низкоэнергетичной 2-срезовой конфигурацией РКТ (толщина среза 5 мм, шаг спирали – 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAC 60 360 0,8×0,4 мм/8, 0,8×0,7 мм/8). Параметры ОФЭКТ: матрица 128×128, 64 угловые позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения 10 с. Количественная оценка уровня аккумуляции РФП на срезах ОФЭКТ у настоящей гибридной системы невозможна.

После комплексного обследования и подтверждения активности остаточной опухолевой ткани 18.11.2011 проведено эндоскопическое удаление новообразования. Гистологическое заключение: эстезионейробластома с признаками лечебного патоморфоза I степени. После оперативного лечения проведено 4 курса ПХТ по схеме ICE и лучевая терапия. В течение 4 лет ребёнок наблюдался в детской поликлинике РОНЦ без признаков рецидива заболевания. Через 4 года при плановом обследовании по данным РКТ и МРТ заподозрен рецидив заболевания (рис. 3, 4). Принимая во внимание положительный опыт применения сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом при первичном обращении пациента, было решено выполнить контрольное исследование $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом в режиме сканирования «всё тело» и ОФЭКТ/РКТ



Рис. 1. Сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом. Прицельный снимок головы в передней проекции. На сцинтиграмме в проекции носоглотки отмечается повышенное накопление РФП (179 %)

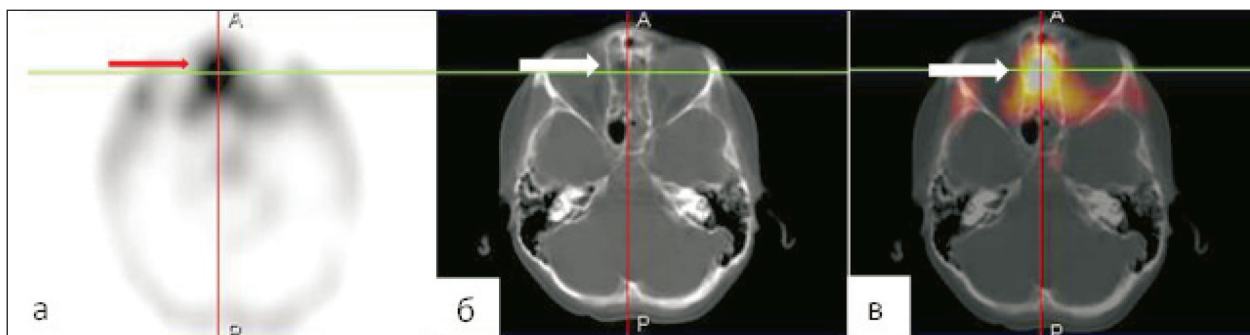


Рис. 2. ОФЭКТ/РКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом. Аксиальные срезы головы в режиме ОФЭКТ (а), РКТ (б), ОФЭКТ/РКТ (в). В клетках решетчатого лабиринта (стрелки) и правом носовом ходе выявлено объемное образование, активно накапливающее РФП



Рис. 3. РКТ головы. В передних отделах правой половины клеток решетчатого лабиринта определяется мягкотканное образование (рецидив?), размерами 0,9×1,3×1,1 см

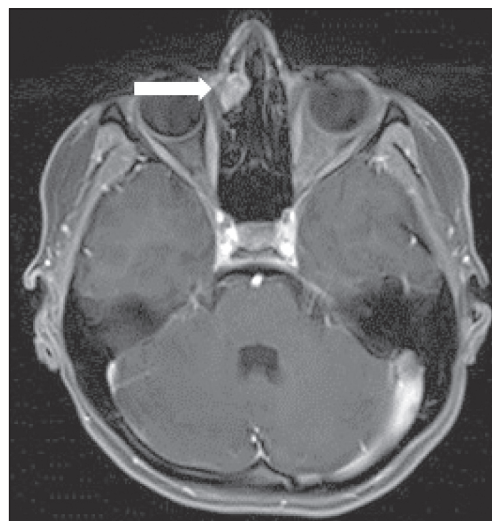


Рис. 4. МРТ головы. T1 vibe trans. В передних и средних отделах клеток решетчатого лабиринта справа объемное образование (рецидив?), размерами 1,2×1,9×1,8 см

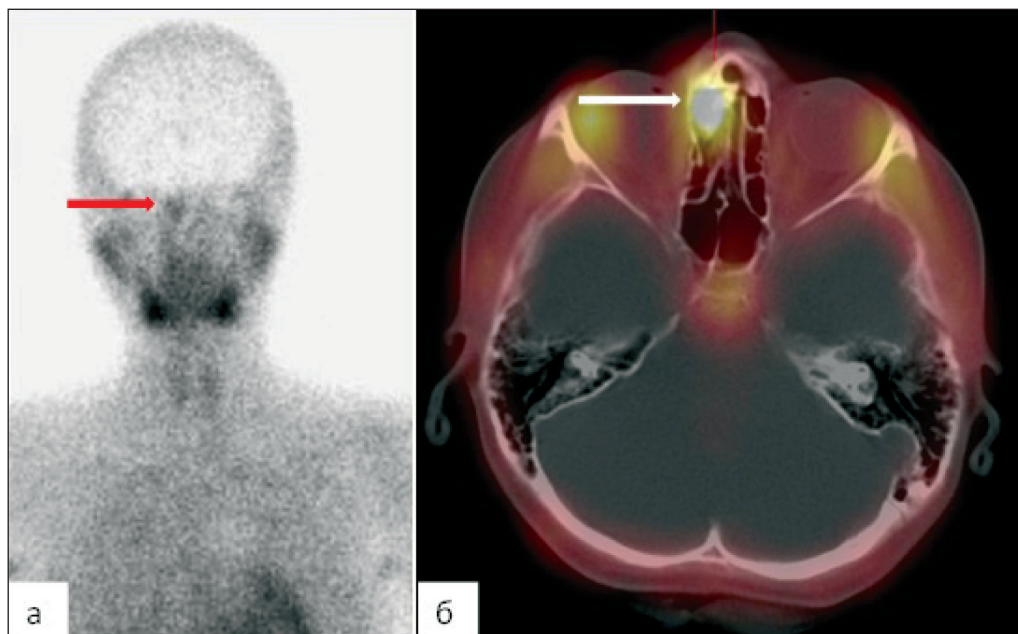


Рис. 5. Исследование с ^{99m}Tc -Технетрилом. Статический прицельный снимок головы в передней проекции (а). В проекции носоглотки справа отмечается низкоинтенсивная гиперфиксация РФП (136 %). Аксиальный срез ОФЭКТ/РКТ (б). Определяется объемное образование в правом носовом ходе. Патологическое образование интенсивно и равномерно накапливает РФП

головы (рис. 5). При сканировании скелета отдалённых метастазов не выявлено.

После комплексного обследования 17.02.2016 выполнено трансназальное эндоскопическое удаление рецидива эстезионеуробластомы справа с пластикой дефекта основания черепа трансплантатом из фасции бедра. Гистологическое заключение: ольфакторная нейробластома с признаками лечебного патоморфоза I степени. После операции проведено 6 курсов ПХТ, облучение (СОД 45 Гр) и дополнительно 1 курс ПХТ. При контрольном обследовании признаков опухоли не выявлено. В настоящее время пациент продолжает амбулаторное динамическое наблюдение в поликлинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Обсуждение

ЭНБ является редкой злокачественной опухолью. В большинстве случаев болезнь выявляется на поздних сроках, что ухудшает прогноз. Своевременная и правильная диагностика увеличивает шансы на полное выздоровление и повышает безрецидивную выживаемость [3].

На примере представленного клинического случая новый подход к диагностике ЭНБ – исследование с ^{99m}Tc -Технетрилом. РФП широко применяется для визуализации опухолей молочной железы и мягких тканей, а также в дифференциальной диагностике объемных образований щитовидной железы и диагностике аденомы парашитовидных желёз [10, 11]. Поскольку ЭНБ относится к нейрогенным опухолям, то для её визуализации возможно использовать специфичный туморотропный РФП – ^{123}I -МЙБГ. Статистика по применению скинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ в диагностике ЭНБ в лаборатории радиоизотопной диагностики РОНЦ

им. Н.Н. Блохина скромная. Анализ зарубежной и отечественной литературы также показал наличие немногочисленных статей по диагностике ЭНБ с ^{123}I -МЙБГ [1, 7]. На основании личного опыта мы обнаружили, что качественная визуализация ЭНБ, причем не только у первичных пациентов, но и находящихся в процессе лечения, происходит при исследовании с ^{99m}Tc -Технетрилом. Однако накопленный материал не систематизирован и представлен в основном данными планарной скинтиграфии. Имеются единичные данные по диагностике ЭНБ в режиме ОФЭКТ/РКТ. В настоящей статье представлено клиническое наблюдение полностью прослеженного ребенка с ЭНБ от момента постановки диагноза до выявления рецидива заболевания и последующего противорецидивного лечения. Данных по диагностике с ^{99m}Tc -Технетрилом в научной литературе нами не найдено.

Мы считаем, что скинтиграфия с ^{99m}Tc -Технетрилом в режиме ОФЭКТ/РКТ в первичной диагностике и наблюдении пациентов с диагнозом ЭНБ является методикой, заслуживающей дальнейшего изучения и систематизации. Метод гибридной визуализации – ОФЭКТ/РКТ – позволяет минимизировать диагностические ошибки, которые неизбежно возникли бы при отдельной интерпретации данных радиоизотопного исследования и рентгеновской и/или магнитно-резонансной томографии. Следует отметить, что ^{99m}Tc -Технетрил является доступным для большинства лабораторий радиоизотопной диагностики РФП, исследование с которым возможно быстро провести в день обращения пациента. Также стоимость РФП ^{99m}Tc -Технетрил значительно ниже стоимости ^{123}I -МЙБГ без учёта самой процедуры сканирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kairemo K.J., Jekunen A.P., Kestilä M.S., Ramsay H.A. Imaging of olfactory neuroblastoma - an analysis of 17 cases. *Auris Nasus Larynx*. 1998 May; 25 (2): 173–9.
2. Мустафаев Д.М., Свистушкин В.М., Самбулов В.И., Цагадаева С.Б., Носова О.А., Ратова А.В., Еришов П.С. Эстезионеуробластома полости носа (ольфакторная нейробластома). *Российская оториноларингология*. 2009; 5: 85–91.
3. Таболинская Т.Д., Мудунов А.М., Алиева С.Б., Орел Н.Ф., Комарова Л.Е., Оганян Е.Р., Пустынский И.Н., Хасанов Р.А., Аметова Т.А., Пирогова Н.А. Эстезионеуробластома (клиническое течение, отдалённые результаты лечения). *Опухоли головы и шеи*. 2016; 6 (1): 13–27. doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-13-27.
4. Broich G., Pagliari A., Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res*. 1997 Jul-Aug; 17 (4A): 2683–706.
5. Меркулов О.А. Эндоскопически ассистированный эндоназальный подход в хирургическом лечении эстезионеуробластомы у детей. *Опухоли головы и шеи*. 2012; (1): 37–42.
6. Гюсан А.О., Узденова Р.Х. Клиническое наблюдение эстезионеуробластомы. *Российская ринология*. 2009; (4): 26–7.

7. Sasajima T., Kinouchi H., Tomura N., Watarai J., Mizoi R. High uptake of 123I-metaiodobenzylguanidine related to olfactory neuroblastoma revealed by single-photon emission CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Apr; 21 (4): 717–20.
8. Мудунов А.М. Эффективность химиолучевой терапии и результаты лечения пациентом с эстезионеуробластомой. *Клиницист*. 2010; (1): 30–33.
9. Dulguerov P., Allal A., Calcaterra T.C. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol*. 2001 Nov; 2 (11): 683–90. doi: 10.1016/S1470-2045(01)00558-7.
10. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г. Сравнение результатов маммоскintiграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в планарном и томографическом режимах. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2008; 53 (5): 51–60.
11. Чернов В.И., Зельчан Р.В., Тицкая А.А., Синилкин И.Г., Чижевская С.Ю., Суркова П.В., Чойнзонов Е.Л. Применение гамма-скintiграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011; 56 (2): 38–43.

Поступила 9.03.17
Принята в печать 31.03.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крылов Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: krilovas@rambler.ru. SPIN-код: 4254-3930.

Ширяев Сергей Вадимович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: seshiryayev@yandex.ru. SPIN-код: 3066-4411.

Рыжков Алексей Дмитриевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории радиоизотопной диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: adryzhkov60@yandex.ru.

Михайлова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: elena_1357@mail.ru. SPIN-код: 2880-1263.

Гончаров Михаил Олегович, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: m_goncharov@mail.ru. SPIN-код: 4003-2203.

Севрюков Дмитрий Дмитриевич, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ детской онкологии и гематологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, Россия). E-mail: d.d.sevryukov@yandex.ru.

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

SPECT/CT WITH ^{99m}Tc-MIBI IN MONITORING OF ESTHESIONEUROBLASTOMA

A.S. Krylov, S.V. Shiryayev, A.D. Ryzhkov, E.M. Mikhailova, M.O. Goncharov, D.D. Sevryukov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: krilovas@rambler.ru

Abstract

This article describes a new approach to the diagnosis of esthesioneuroblastoma. The classical algorithm examination included the whole body ^{99m}Tc-MIBI scans and SPECT/CT of the head. There is no data on this method of diagnosis of esthesioneuroblastoma in the scientific literature. A qualitative visualization of the primary tumor and its recurrence after multimodality treatment was reached. SPECT/CT with ^{99m}Tc-MIBI is a promising method for detecting esthesioneuroblastoma, however further studies are required.

Key words: SPECT/CT, ^{99m}Tc-MIBI, scintigraphy, esthesioneuroblastoma, monitoring.

REFERENCES

1. Kalevi J.A., Kairemo A., Antti P., Jekunen A., Matti S., Kestila B., Hans A., Ramsay C. Imaging of olfactory neuroblastoma - an analysis of 17 cases. *Auris Nasus Larynx*. 1998 May; 25 (2): 173–9.
2. Mustafaev D.M., Svistushkin V.M., Sambulov V.I., Cagadaeva S.B., Nosova O.A., Ratova A.V., Ershov P.S. Esthesioneuroblastoma of nasal cavity (olfactory neuroblastoma). *Russian otorhinolaryngology*. 2009; (5): 85–91. [in Russian]
3. Tabolinovskaya T.D., Mudunov A.M., Alieva S.B., Orel N.F., Komarova L.E., Oganyan E.R., Pustynskiy I.N., Khasanov R.A., Aketova T.A., Pirogova N.A. Esthesioneuroblastoma: clinical course, long-term results of treatment. *Head and neck tumors*. 2016; 6 (1): 13–27. doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-13-27. [in Russian]
4. Broich G., Pagliari A., Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res*. 1997 Jul-Aug; 17 (4A): 2683–706.
5. Merkulov O.A. Endoscope-assisted endonasal approach in the surgical treatment of esthesioneuroblastoma in children. *Head and neck tumors*. 2012; (1): 37–42. [in Russian]
6. Gjukan A.O., Uzdanova R.H. Clinical observation of esthesioneuroblastoma. *Russian Rhinology*. 2009; (4): 26–7. [in Russian]
7. Sasajima T., Kinouchi H., Tomura N., Watarai J., Mizoi R. High uptake of 123I-metaiodobenzylguanidine related to olfactory neuroblastoma revealed by single-photon emission CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Apr; 21 (4): 717–20.
8. Mudunov A.M. Efficiency of chemoradiotherapy and the results of treatment in patients with esthesioneuroblastoma. *Klinitsist*. 2010; (1): 30–33. [in Russian]
9. Dulgerov P., Allal A., Calcaterra T.C. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol*. 2001 Nov; 2 (11): 683–90. doi: 10.1016/S1470-2045(01)00558-7.
10. Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., Sinilkin I.G. Comparison of ^{99m}Tc-MIBI Mammoscintigraphy Finding in Planar and Tomography Images. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2008; 53 (5): 51–60.
11. Chernov V.I., Zelchan R.V., Titskaya A.A., Sinilkin I.G., Chijevskaya S.Yu., Surkova P.V., Choyzonov E.L. Gamma Scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI in the Complex Diagnostics and Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy Efficacy in Laryngopharyngeal Cancers. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2011; 56 (2): 38–43.

Received 9.03.17
Accepted 31.03.17

ABOUT THE AUTHORS

Krylov Alexandr S., PhD, Radiologist, Laboratory of Radioisotope Diagnostics in Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» (Moscow, Russia). E-mail: krilovas@rambler.ru. SPIN-code: 4254-3930.

Shiryaev Sergey V., DSc, Head of Laboratory of Radioisotope Diagnostics in Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» (Moscow, Russia). E-mail: seshiryaev@yandex.ru. SPIN-code: 3066-4411.

Ryzhkov Aleksey D., DSc, Senior Researcher, Laboratory of Radioisotope Diagnostics in Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» (Moscow, Russia). E-mail: adryzhkov60@yandex.ru

Mikhailova Elena V., PhD, Head of Radiodiagnosis Branch in Department of Radiological Methods of Cancer Diagnostics and Therapy in Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» (Moscow, Russia). E-mail: elena_1357@mail.ru. SPIN: 2880-1263.

Goncharov Mihail O., Radiologist, Laboratory of Radioisotope Diagnostics in Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» (Moscow, Russia). E-mail: m_goncharov@mail.ru. SPIN-code: 4003-2203.

Sevryukov Dmitriy D., Radiologist, Radiodiagnosis Branch in Department of Radiological Methods of Cancer Diagnostics and Therapy in Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» (Moscow, Russia). E-mail: d.d.sevryukov@yandex.ru

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Григорьевская З.В., Уткина В.Л., Петухова И.Н., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Опыт применения даптомицина в лечении хронического остеомиелита грудины у больной раком молочной железы: клиническое наблюдение. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 103–106. – DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-103-106

For citation: Grigorievskaya Z.V., Utkina V.L., Petukhova I.N., Tereshchenko I.V., Grigorievsky E.D., Dmitrieva N.V. Experience of using daptomycin in treatment of chronic sternal osteomyelitis in breast cancer patient: A clinical case report. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 103–106. – DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-103-106

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАПТОМИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА ГРУДИНЫ У БОЛЬНОЙ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**З.В. Григорьевская¹, В.Л. Уткина¹, И.Н. Петухова¹, И.В. Терещенко¹,
Е.Д. Григорьевский², Н.В. Дмитриева¹**

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ,
г. Москва, Россия¹

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, e-mail: zlatadoc@list.ru¹

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Россия²
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2²

Аннотация

Представлен результат лечения остеомиелита грудины у больной раком молочной железы. Остеомиелит грудины является достаточно редким заболеванием и сложно поддается лечению, часто приобретая хроническое рецидивирующее течение. При планировании лечебной тактики предпочтение отдают хирургическому методу. Антибактериальная терапия является терапией сопровождения пациента в периоперационном периоде, а адекватные режимы антибактериальной терапии и длительность лечения уменьшают вероятность последующих эпизодов реактивации воспалительного процесса. Выбор моно- и комбинированных режимов антибактериальной терапии является непростой задачей.

Ключевые слова: остеомиелит, инфекция, рак молочной железы, антибактериальная терапия.

Остеомиелит грудины является достаточно редким заболеванием и чаще всего развивается как следствие оперативных вмешательств [1, 2]. После операций с использованием стернотомного доступа остеомиелит может развиваться в 1–5 % случаев [1, 2] и, как правило, является следствием технических ошибок [3]. У онкологических больных остеомиелит грудины может являться осложнением лучевой терапии (ЛТ) [4]. Летальность при остеомиелитах грудины составляет 10–47 % [3]. Он крайне трудно поддается лечению, а заболевание приобретает хроническое рецидивирующее течение [5]. Лечение остеомиелита длительное и при хронических формах инфекции может продолжаться более 3 мес [6]. Дополнительные расходы на лечение могут достигать до \$500 000 [7]. При планировании лечебной тактики предпочтение отдают хирургическому методу лечения. Применяют различные типы оперативных вмешательств, различные методы пластики с использованием как собственных тканей пациента, так и синтетических материалов [8]. Риск реинфицирования в подобных

ситуациях велик. Антибактериальная терапия является терапией сопровождения пациента в до- и послеоперационном периоде, а адекватные режимы антибактериальной терапии и длительность лечения уменьшают вероятность последующих эпизодов реактивации воспалительного процесса. Выбор моно- и комбинированных режимов антибактериальной терапии является непростой задачей [9]. Использование даптомицина при лечении остеомиелита различных локализаций, вызванного устойчивыми грамположительными микроорганизмами, *MRSA* (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), как правило, оправдано [10, 11].

Представляем клиническое наблюдение, связанное с удачной терапией остеомиелита грудины у больной раком молочной железы.

Больная У., 1951 г. р., основной диагноз – рак правой молочной железы, который диагностирован в 1990 г. Было проведено оперативное лечение с последующей ЛТ на область молочной железы, гормонотерапия. В 2002 г. диагностировано про-

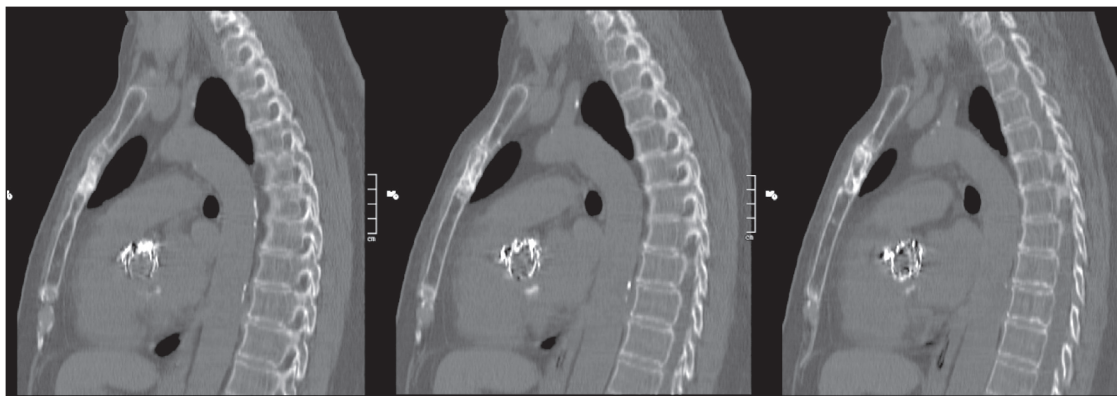


Рис. 1. КТ органов грудной клетки. В теле грудины с переходом на рукоятку определяется очаг деструкции костной ткани с преобладанием пластического компонента, разрушающий корковый слой, без признаков формирования внекостного компонента

грессирование заболевания в виде метастатического поражения области послеоперационного рубца, в связи с чем проведена дистанционная гамма-терапия СОД 59 Гр. В январе 2011 г. при КТ грудной клетки выявлены структурные изменения грудины (рис. 1).

Для верификации характера изменений и определения тактики ведения выполнена трепанбиопсия грудины. При гистологическом исследовании данных за метастатическое поражение ткани грудины не получено, имелись признаки активно-го воспалительного процесса в костной ткани. В феврале 2012 г. в центральной части грудины образовался язвенный дефект кожи, до 0,2 см в диаметре, с воспалительной инфильтрацией мягких тканей вокруг до 1,5 см. Воспаление купировалось самостоятельно в течение месяца. В мае 2015 г. у больной появилась резкая болезненность в области тела грудины, гиперемия до 7 см в диаметре, и в течение недели сформировался свищевой ход, диаметром 0,6 см. Клинически отмечались выраженная слабость, потливость, лихорадка до

38,8°C, сопровождающаяся ознобом. По свищу отмечалось отделение гноя. При цитологическом исследовании отделяемого из свища получены элементы воспаления. В общем анализе крови лейкоцитоз $18 \times 10^9/\text{л}$. Начата антибактериальная терапия амоксициллин/клавулатом (875/125 мг дважды в день с интервалом между введениями 12 ч), и произведен забор отделяемого из свищевых ходов на микробиологическое исследование. Во время терапии амоксициллином/клавулатом у больной сохранялся озноб и лихорадка до фебрильных цифр в течение 3 сут. Клинически отмечалась выраженная отрицательная динамика. Явления интоксикации нарастали. Область воспалительной инфильтрации увеличилась на 0,3 см. Через 3 сут получены результаты микробиологического исследования. В посеве отделяемого из свищевых ходов получен рост метициллин-резистентного золотистого стафилококка – MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) в количестве 1×10^7 КОЕ (диагностический титр) (рис. 2 и 3). Идентификация микроорганизма, выделенного

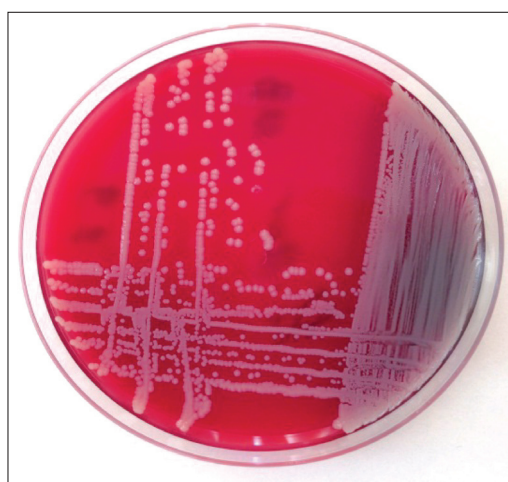


Рис. 2. На чашке со средой кровяной агар рост колоний *Staphylococcus aureus* с зоной гемолиза под колониями

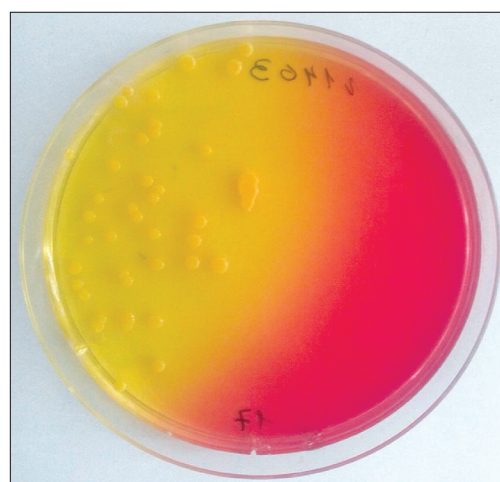


Рис. 3. На чашке со средой манитно-солевой агар рост колоний *Staphylococcus aureus*. Изменение цвета среды вокруг колоний с бледно-розового на желтый – биохимическое свойство микроорганизма (положительный манит)

из свищевого хода, и определение чувствительности производились с помощью автоматических анализаторов Масс-Спектрометра Maldi-Toff, MicroScan WalkAway. Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотикам производилась согласно современным стандартам EUCAST.

Пациентка информирована о необходимости коррекции антибактериальной терапии и госпитализации в отделение гнойной хирургии для решения вопроса о возможном оперативном вмешательстве. Однако от госпитализации и операции больная категорически отказалась. Было решено проводить этиотропную антибактериальную терапию с последующей оценкой эффекта и в дальнейшем планировалось решение вопроса об операции. С учетом микробиологических данных была начата терапия даптомицином в дозе 500 мг × 1 раз в день, внутривенно капельно. В течение 3 сут был отмечен клинический эффект в виде уменьшения слабости и нормализации температуры тела. Терапия была продолжена. Через 14 сут отделяемое по свищевому ходу полностью прекратилось, гиперемия вокруг свищевого хода сократилась до 2,5 см в диаметре. Было решено

продолжить лечение, поскольку от операции больная по-прежнему отказывалась. Лечение продолжено еще в течение 8 нед. Через 2 мес симптомы воспаления были купированы полностью, свищевой ход не определялся. Было решено продолжить поддерживающую терапию моксифлоксацином в дозе 400 мг × 1 раз в сутки в течение 10 нед. В настоящий момент больная находится под наблюдением. В течение 20 мес рецидивов инфекции отмечено не было.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможности антибактериальной терапии при лечении инфекций, в данном случае – остеомиелита грудины. Следует отметить, что проведение одной антибактериальной терапии без должной хирургической санации очага воспаления нецелесообразно. В таких клинических ситуациях наиболее оптимальным является проведение санационного оперативного вмешательства в сочетании с этиотропной антибактериальной терапией. В данном случае у больной после проведения длительной антимикробной терапии даптомицином удалось получить стойкую ремиссию воспалительных изменений грудины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh K., Anderson E., Harper J.G. Overview and Management of Sternal Wound Infection. *Semin Plast Surg.* 2011 Feb; 25 (1): 25–33. doi: 10.1055/s-0031-1275168.
2. Gummert J.F., Barten M.J., Hans C., Kluge M., Doll N., Walther T., Hentschel B., Schmitt D.V., Mohr F.W., Diegeler A. Mediastinitis and cardiac surgery – an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Apr; 50 (2): 87–91.
3. Losanoff J. E., Richman B.W., Jones J.W. Disruption and infection of median sternotomy: a comprehensive review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 21: 831–839.
4. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии. М.: Практическая медицина, 2009; 472 с.
5. Al-Maiyah M., Hemmady M.V., Shoaib A., Morgan-Jones R.L. Recurrence of chronic osteomyelitis in a regenerated fibula after 65 years. *Orthopedics.* 2007; 30: 403–407.

6. Gilbert D.N. The Sanford Guide to antimicrobial Therapy. USA: Antimicrobial Therapy, INC; 2012; 202.
7. Lee J.C., Raman J., Song D.H. Primary sternal closure with titanium plate fixation: plastic surgery effecting a paradigm shift. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 125: 1720–1724.
8. Кубышкин В.А., Порханов В.А. Клинические рекомендации по хирургическому лечению больных послеоперационным медиастинитом грудины и ребер. Краснодар; Москва, 2014, 25 с.
9. Spellberg B., Lipsky B.A. Systemic Antibiotic Therapy for Chronic Osteomyelitis in Adults. *Clin Inf Dis.* 2012; 54(3): 393–407.
10. Holtom P.D., Zalavras C.G., Lamp K.C., Park N., Friedrich L.V. Clinical experience with daptomycin treatment of foot or ankle osteomyelitis: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 461: 35–44.
11. Lamp K.C., Friedrich L.V., Mendez-Vigo L., Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med.* 2007; 120 (10 Suppl 1): 13–20.

Поступила 15.02.17
Принята в печать 24.03.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-код: 4416-5191.

Уткина Вероника Львовна, врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии НИИ КиЭР, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: utkina_veronika@mail.ru.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-код: 1265-2875.

Терещенко Инна Васильевна, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: in.ter68@inbox.ru.

Григорьевский Евгений Дмитриевич, студент 5-го курса лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (г. Москва, Россия). E-mail: mrjake916@gmail.com.

Дмитрисева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 8217-2448.

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

EXPERIENCE OF USING DAPTOMYCIN IN TREATMENT OF CHRONIC STERNAL OSTEOMYELITIS IN BREAST CANCER PATIENT: A CLINICAL CASE REPORT

Z.V. Grigorievskaya¹, V.L. Utkina¹, I.N. Petukhova¹, I.V. Tereshchenko¹,
E.D. Grigorievsky², N.V. Dmitrieva¹

Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia¹

24, Kashirskoe Shosse, 115448-Moscow, Russia. E-mail: zlatadoc@list.ru¹

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia²

8, Trubetskaya Street, 119991-Moscow, Russia²

Abstract

Treatment outcomes of sternal osteomyelitis in a breast cancer patient were analyzed. Sternal osteomyelitis is a rare disease and is extremely difficult to treat. Osteomyelitis usually begins as an acute infection, but it may evolve into a chronic condition. When planning treatment tactics, surgical treatment is preferable. Antibiotic therapy is usually given in the pre and postoperative periods, and adequate antibiotic regimens reduce the likelihood of subsequent episodes of reactivation of the inflammatory process. The choice of mono- and combination antibiotic therapy is a challenge.

Key words: osteomyelitis, infection, breast cancer, antibiotic therapy.

REFERENCES

1. Singh K., Anderson E., Harper J.G. Overview and Management of Sternal Wound Infection. *Semin Plast Surg.* 2011 Feb; 25 (1): 25–33. doi: 10.1055/s-0031-1275168.
2. Gummert J.F., Barten M.J., Hans C., Kluge M., Doll N., Walther T., Hentschel B., Schmitt D.V., Mohr F.W., Diegeler A. Mediastinitis and cardiac surgery – an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Apr; 50 (2): 87–91.
3. Losanoff J. E., Richman B.W., Jones J.W. Disruption and infection of median sternotomy: a comprehensive review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 21: 831–839.
4. Davydov M.I., Dmitrieva N.V. Infections in cancer patients. Moscow, 2009; 472 p. [in Russian]
5. Al-Maiyah M., Hemmady M.V., Shoaib A., Morgan-Jones R.L. Recurrence of chronic osteomyelitis in a regenerated fibula after 65 years. *Orthopedics.* 2007; 30: 403–407.
6. Gilbert D.N. The Sanford Guide to antimicrobial Therapy. USA: Antimicrobial Therapy, INC; 2012; 202.

7. Lee J.C., Raman J., Song D.H. Primary sternal closure with titanium plate fixation: plastic surgery effecting a paradigm shift. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 125: 1720–1724.

8. Kubyshkin V.A., Porkhanov V.A. Clinical recommendations for surgical treatment of patients with postoperative mediastinitis of the sternum and ribs. Krasnodar – Moscow, 2014, 25 p. [in Russian]

9. Spellberg B., Lipsky B.A. Systemic Antibiotic Therapy for Chronic Osteomyelitis in Adults. *Clin Inf Dis.* 2012; 54(3): 393–407.

10. Holtom P.D., Zalavras C.G., Lamp K.C., Park N., Friedrich L.V. Clinical experience with daptomycin treatment of foot or ankle osteomyelitis: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 461: 35–44.

11. Lamp K.C., Friedrich L.V., Mendez-Vigo L., Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med.* 2007; 120 (10 Suppl 1): 13–20.

Received 15.02.17

Accepted 24.03.17

ABOUT THE AUTHORS

Grigorievskaya Zlata V., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-code: 4416-5191.

Utkina Veronika L., MD, physician, Department of Diagnostic Imaging and Interventional Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: utkina_veronika@mail.ru.

Petukhova Irina N., MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-code: 1265-2875.

Tereshchenko Inna V., Research fellow, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: in.ter68@inbox.ru.

Grigorievsky Evgeny D., 5-th year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia). E-mail: mr-jake916@gmail.

Dmitrieva Natalia V., MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-code: 8217-2448.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ЮРИЙ АБРАМОВИЧ МАГАРИЛЛ (к 70-летию со дня рождения)



Юрий Абрамович Магарилл родился 26 апреля 1947 г. в г. Кемерове. В 1971 г. окончил лечебный факультет Кемеровского государственного медицинского института, после окончания которого в течение 2 лет служил в рядах Советской армии в должности врача отряда.

С 1973 по 1981 г. работал хирургом отделения общей хирургии, затем ординатором и заведующим отделением печеночной хирургии в ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского, на базе которой с 1960 г. развернута клиника госпитальной хирургии Кемеровского государственного медицинского института. С 1981 по 1993 г. Ю.А. Магарилл – ассистент кафедры госпитальной хирургии Кемеровского государственного медицинского института, одновременно выполнял обязанности заведующего отделением. Как практикующий хирург занимался не только плановой хирургией печени и желчевыводящих путей, но и лечением экстренной абдоминальной хирургической патологии.

Научные исследования Юрия Абрамовича Магарилла с 1975 г. были посвящены проблемам острой печеночной недостаточности у больных с механической желтухой. В 1983 г. под руководством проф. А.И. Краковского он защитил кандидатскую диссертацию по теме: «Профилактика и лечение острой печеночной недостаточности при механической желтухе с помощью экзогенных предшественников нуклеиновых кислот».

В 1994 г. перешел на работу в практическое здравоохранение в качестве заместителя главного врача по хирургии Кемеровского областного клинического онкологического диспансера. В августе 1997 г. Ю.А. Магарилл избран заведующим кафедрой онкологии Кемеровской государственной медицинской академии. Одновременно до 2013 г. работал заместителем главного врача Кемеровского онкодиспансера по хирургии, с 2002 до 2013 г. – главный онколог Департамента охраны здоровья населения Администрации Кемеровской области. В 1998 г. присвоено ученое звание – доцент. С этого времени направлением научных исследований Ю.А. Магарилла стала эпидемиология злокачественных новообразований в Кузбассе. Его перу принадлежат 138 научных публикаций в различных журналах и сборниках, он является соавтором трех монографий и учебника «Клиническая онкология» (2006), им подготовлены и изданы методические рекомендации для практикующих врачей по различным проблемам онкологии. Ю.А. Магарилл – член редакционного совета «Сибирского онкологического журнала». Под его руководством защищено 6 кандидатских диссертаций.

Юрий Абрамович Магарилл зарекомендовал себя как талантливый педагог и организатор. Кроме лекционного курса для студентов, он постоянно читает лекции и проводит семинары для

онкологов и врачей различных специальностей, обучающихся на сертификационных циклах. Ю.А. Магарилл – инициатор проведения межрегиональных конференций для онкологов, участник ежегодной выставки-ярмарки «Мединтекс», на которых выступал как организатор различных экспозиций. Ученики Ю.А. Магарилла работают сегодня не только в Кемеровской области, но и далеко за ее пределами, возглавляя ведущие клинические больницы г. Москвы, хирургические отделения

больниц и клиник других городов, являются депутатами Государственной думы РФ.

Плодотворная профессиональная деятельность Юрия Абрамовича Магарилла отмечена наградами Министерства здравоохранения и социального развития РФ, администрации области, Совета народных депутатов области, администрации медицинской академии. В 2006 г. он был награжден дипломом «За защиту прав человека в Кузбассе».

Друзья, коллеги, ученики и редакция «Сибирского онкологического журнала» сердечно поздравляют Юрия Абрамовича Магарилла с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в работе.