

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 29.06.2017 г.
Формат 60x84^{1/8}.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 14,0; усл. печ. л. 13,0; 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, № 3 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.tnmc.ru/journal
www.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: 29.06.2017
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, № 3 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

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта	5
Писарева Л.Ф., Спивакова И.О., Ляхова Н.П., Одинцова И.Н., Коробкова Т.Н., Лысенко О.В. Состояние онкологической помощи больным раком молочной железы в Амурской области в 1999–2014 гг.	12

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И., Антипина С.Л. Возможности диффузионно-взвешенной МРТ в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга	19
---	----

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Безгодова Н.В., Вторушин С.В., Завьялова М.В. Связь экспрессии белков ERG и PBOV1 с лимфогенным метастазированием и морфологическими характеристиками ацинарной аденокарциномы предстательной железы	27
Шашова Е.Е., Дорошенко А.В., Бондарь Л.Н., Слонимская Е.М., Кондакова И.В. Протеасомная и кальпаиновая протеолитические системы при различных молекулярных подтипах рака молочной железы	33
Рябчиков Д.А., Воротников И.К., Козлов Н.А., Чхиквадзе Н.В. Андрогеновые рецепторы, как фактор прогноза в различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы	40
Степанов И.В., Алтыбаев С.Р., Крахмаль Н.В., Рачковский К.В., Сорокин Д.А., Вторушин С.В., Афанасьев С.Г., Завьялова М.В. Связь параметров опухолевого неангиогенеза с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки	46
Зуков Р.А., Слепов Е.В., Семёнов Э.В., Куртасова Л.М. Фенотипические особенности клеток осадка мочи больных неинвазивным раком мочевого пузыря	52

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Чекалова М.А., Мусаева З.Р.-Б., Кряжева В.С., Кузнецов В.В., Маргарян А.Г. Опыт ультразвукового исследования с контрастным усилением при диагностике рака шейки матки ..	57
---	----

ОБЗОРЫ

Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Денисов Е.В., Исеева А.В. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей	65
Рзаева В.Ш., Гафтон Г.И., Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Мяснянкин М.Ю., Гафтон И.Г. Метастазы меланомы без клинически определяемой первичной опухоли	79
Сураева Ю.Э. Роль МРТ в комплексной лучевой диагностике нарушений проходимости мочеточников у онкологических больных (обзор литературы)	86
Расулов Р.И., Дворниченко В.В., Муратов А.А. Экстракорпоральные операции на почке в хирургии и онкологии (обзор литературы)	92

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Шпилева О.В. Возможности повторных оптимальных циторедуктивных операций в комбинированном лечении рака яичников. Клинический случай	99
Гузь А.О., Захаров А.С., Гарев А.В. Имплантационный метастаз рака гортани после наложения чрескожной эндоскопической гастростомы	104

ЮБИЛЕИ

Член-корреспондент РАН, профессор Дамбаев Г.Ц. (к 75-летию со дня рождения)	108
К 70-летию профессора Л.П. Назаренко	110

CONTENTS

EPIDEMIOCAL STUDIES

Axel E.M. Gastrointestinal cancer statistics	5
Pisareva L.F., Spivakova I.O., Lyakhova N.P., Odintsova I.N., Korobkova T.N., Lysenko O.V.	
Medical care for breast cancer patients in the Amur region for the period 1999–2014	12

CLINICAL STUDIES

Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I., Antipina S.L. Diffusion-weighted MRI in the differential diagnosis of brain meningiomas	19
--	----

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Bezgodova N.V., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V. Relationship between the expression of ERG/ PBOV1 proteins and lymph node metastasis and morphological characteristics of acinar adenocarcinoma of the prostate	27
Shashova E.E., Doroshenko A.V., Bondar L.N., Slonimskaya E.M., Kondakova I.V.	
Proteasomal and calpain proteolysis systems in different molecular subtypes of breast cancer	33
Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Kozlov N.A., Chkhikvadze N.V. Androgen receptors as a factor of prognosis in various molecular-biological subtypes of breast cancer	40
Stepanov I.V., Altybaev S.R., Krakhmal N.V., Rachkovsky K.V., Sorokin D.A., Afanasyev S.G., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V. Relationship between parameters of tumor neoangiogenesis and lymphogenous metastasis in patients with rectal cancer	46
Zukov R.A., Slepov E.V., Semonov E.V., Kurtasova L.M. Phenotypic features of cells in urinary sediment of patients with non-invasive bladder cancer	52

PRACTICE OF ONCOLOGY

Chekalova M.A., Musaeva Z.R.-B., Kryazheva V.S., Kuznetsov V.V., Margaryan A.G.	
The experience of using ultrasound with contrast enhancement in the diagnosis of cervical cancer	57

REVIEWS

Savelieva O.E., Perelmuter V.M., Tashireva L.A., Denisov E.V., Isaeva A.V. Inflammation as a therapeutic target in the complex treatment of malignant tumors	65
Rzayeva V.Sh., Gafton G.I., Anisimov V.V., Semiletova Yu.V. Metastatic melanoma without clinically evident primary tumor	79
Suraeva Yu.E. Role of mri in the diagnosis of ureteral obstruction in cancer patients (literature review)	86
Rasulov R.I., Dvornichenko V.V., Muratov A.A. Extracorporeal renal surgery (literature review)	92

CASE REPORTS

Molchanov S.V., Kolomiets L.A., Shpilyeva O.V. Repeated optimal cytoreductive surgeries in combined modality treatment of ovarian cancer. Case report	99
Guz A.O., Zakharov A.S., Garev A.V. Implantation metastasis of laryngeal cancer after percutaneous endoscopic gastrostomy	104

ANNIVERSANES

75-th anniversary of Prof. G.Ts. Dambaev	108
70-th anniversary of Prof. L.P. Nazarenko	110

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11

УДК: 616.33/34-006.04-036.8:312.13

Для цитирования: Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 5–11. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11.

For citation: Axel E.M. Gastrointestinal cancer statistics. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 5–11. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11.

СТАТИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Е.М. Аксель

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: eva.aksel@mail.ru

Цель исследования – изучение частоты и динамики показателей заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также состояния онкологической помощи этой категории больных. **Материал и методы.** Рассчитаны грубые и стандартизованные показатели, средний возраст больных, приросты абсолютных чисел, а также показателей заболеваемости и смертности. Использованы математические и статистические методы, прикладные программы. Использованы статистические данные о численности населения, о заболевших, умерших, а также о контингентах больных, состоящих на учете. **Результаты.** Численность контингентов больных опухолями ЖКТ в России продолжает расти. Морфологическая верификация диагноза составляла 90–95 % при раке желудка, ободочной и прямой кишки, пищевода; низкий показатель был при раке печени (58,1 %) и поджелудочной железы (55 %). На основе рассчитанных показателей была изучена динамика, проведена оценка их тенденций. За период с 2010 по 2015 г. в России снизилась заболеваемость раком желудка (на 15,1 % у мужчин и 12,5 % у женщин); увеличилась заболеваемость раком ободочной и прямой кишки (2,8 и 4,5 %). Показатели смертности снизились при большинстве анализируемых локализаций, кроме рака печени и поджелудочной железы (у мужчин); стабильны показатели смертности у женщин при раке ободочной кишки (7,5 на 100 000) и печени (2,4 на 100 000). Проведен сравнительный анализ показателей заболеваемости и смертности в странах бывшего СССР, а также в различных регионах России.

Ключевые слова: онкологическая помощь, заболеваемость, смертность.

Изучение состояния онкологической помощи важно как для определенного качества используемых статистических данных, так и для оценки эффективности проводимых профилактических, оздоровительных и организационных мероприятий. Показатель морфологической верификации диагноза у больных опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) был минимален при раке поджелудочной железы (55,8 %) и печени (58,1 %); при раке желудка, пищевода и колоректальном раке он был на уровне 90,2–94,6 % (табл. 1). Отношение числа умерших на 1-м году с момента установления диагноза к соответствующему числу больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования (ЗН) IV стадии при величине, превышающей единицу, указывает на несоответствие регистрируемой степени распространения процесса действительному: при раке пищевода оно составило 2,0; при других злокачественных новообразованиях ЖКТ оно было

на уровне 1–1,2. Анализ динамики контингентов больных ЗН ЖКТ свидетельствует о продолжающемся росте их численности. В России за 2011–2015 гг. минимальный прирост зарегистрирован при раке желудка (на 3,2 %) и пищевода (на 8,4 %); значительно выше он был при раке прямой кишки, печени (по 19,2 %), поджелудочной железы (20,6 %) и ободочной кишки (21,7 %).

Ежегодно в мире регистрируется 455,8 тыс. новых случаев рака пищевода (РП) и 400,2 тыс. смертей от него; численность контингентов больных, состоявших на учете 5 лет и более, достигла 464,1 тыс. (1,4 % среди всех ЗН) [1]. В 2015 г. в России зарегистрировано 8 тыс. новых случаев рака пищевода. С 2010 по 2015 г. абсолютное число вновь выявленных больных раком пищевода в России выросло на 10,4 % у мужчин и 2,1 % у женщин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями доля рака пищевода составляла 2,3 % у мужчин (табл. 2) и 0,5 % у женщин

(табл. 3). Максимальной доля рака пищевода в структуре онкологической заболеваемости была в Казахстане (4,7 % у мужчин и 2,9 % у женщин), Кыргызстане (3,9 % и 1,8 %) и Азербайджане (4,9 % и 3,2 %); минимальной – в Армении (0,8 % и 0,4 %) и Беларуси (0,3 %) – у женщин. Средний возраст больных в республиках бывшего СССР колебался от 61 до 75 лет. Снижение доли рака пищевода в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями отмечено во всех странах СНГ. Рак пищевода характеризуется наиболее выраженными половыми различиями заболеваемости: мужчины заболевают в России в 4,2 раза чаще женщин. Стандартизованные показатели заболеваемости раком пищевода в России составили 6,5 на 100 000 мужчин и 1,0 на 100 000 женщин. Существенно выше средних по России они были в Казахстане (11,2 и 5,4 на 100 000), а также у женщин в Азербайджане (3,2 на 100 000), Таджикистане (2,5 на 100 000) и Кыргызстане (2,1 на 100 000). Минимальные стандартизованные показатели заболеваемости раком пищевода отмечены в Молдове (2,5 и 0,3 на 100 000 соответственно у мужчин и у женщин), в Армении (0,6 на 100 000 мужчин и 0,8 на 100 000 женщин) и у женщин в Беларуси (0,6 на 100 000). Прирост показателей заболеваемости этим злокачественным новообразованием за 2010–2015 гг. зарегистрирован у мужчин в Кыргызстане (15,7 %); у лиц обоего пола в Беларуси (16,4 и 79,4 %) и у женщин в Армении (на 28,8 %).

Среди регионов России максимальная заболеваемость РП зарегистрирована в Чукотском автономном округе (12,6 и 7,0 на 100 000 населения соответственно у мужчин и у женщин); минимальная – в Республике Карачаево-Черкесия (0,14 на 100 000 женщин) и в г. Севастополе (1,0 на 100 000 мужчин). В Сибирском федеральном округе заболеваемость раком пищевода колебалась от 4,4–7,1 на 100 000 мужского населения (в Забайкальском крае, Кемеровской, Новосибирской и Омской областях, в республиках Хакасия и Алтай) до 9,1–12,2 (в Иркутской области, Тыве и Бурятии); у женщин самый низкий показатель в Республике Алтай (0,3 на 100 000).

В 2015 г. от рака пищевода в России умерли 6958 человек. В структуре умерших от рака его доля составляла 5,5 % у мужчин и 1,1 % у женщин. Около 3 % умерших приходится на возраст 55–69 лет (IX ранговое место), а 2,4 % – на 40–54 года (XII ранговое место). Выше, чем в России (5,7 и 0,8 на 100 000 соответственно у мужчин и женщин) и Беларуси (5,9 и 0,27), стандартизованные показатели смертности были в Казахстане (7,5 и 3,6). В Тыве (13,1 и 6,4) зарегистрированы самые высокие показатели среди регионов, входящих в Сибирский федеральный округ.

В мире ежегодно регистрируется 952 тыс. случаев рака желудка (РЖ) и 723,1 тыс. смертей. Численность контингентов, состоявших на учете 5 и более лет, достигла 1,54 млн больных (4,7 %

Таблица 1

Основные показатели состояния онкологической помощи больным опухолями желудочно-кишечного тракта в России в 2011–2015 гг.

Злокачественные новообразования	Годы	Морфологическая верификация диагноза у вновь выявленных больных, %*	Больные, выявленные при профилактических осмотрах, %	Распределение вновь выявленных больных по стадиям заболевания, %*				Летальность на 1-м году после постановки диагноза, %
				I–II	III	IV	стадия не установлена	
Опухоли пищевода	2011	84,0	3,8	25,7	37,8	30,0	6,5	60,4
	2013	87,9	5,6	27,0	37,2	30,4	5,4	58,3
	2015	90,2	7,3	30,2	36,8	29,7	3,2	58,8
Опухоли желудка	2011	86,5	6,0	27,2	26,4	41,4	5,1	51,2
	2013	90,2	8,3	28,7	26,2	40,9	4,2	49,2
	2015	92,4	9,9	37,9	25,2	40,4	2,6	47,8
Опухоли ободочной кишки	2011	85,2	4,7	40,0	28,4	28,0	3,6	30,5
	2013	89,5	5,6	41,9	27,6	27,6	2,8	28,4
	2015	91,2	8,3	45,3	25,1	27,7	2,0	27,4
Опухоли прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса	2011	91,9	9,6	48,2	25,2	23,4	3,2	27,7
	2013	93,1	11,7	48,2	25,1	23,7	3,0	25,7
	2015	94,6	14,6	50,9	24,2	22,6	2,3	23,8
Опухоли печени	2011	46,6	2,5	7,0	21,1	55,7	16,2	–
	2013	51,3	4,3	7,7	22,2	57,1	13,0	69,9
	2015	58,1	5,4	9,8	23,6	58,9	7,7	70,1
Опухоли поджелудочной железы	2011	47,1	2,6	12,0	21,0	59,8	7,2	–
	2013	48,8	4,1	13,3	21,8	59,4	5,5	69,3
	2015	55,8	4,9	15,3	20,9	59,5	4,3	67,7

Таблица 2

**Основные показатели состояния онкологической помощи больным опухолями
желудочно-кишечного тракта в России в 2011–2015 гг.**

Злокачественные новообразования	Годы	Больные, находившиеся под наблюдением на конец года		Больные, находившиеся под наблюдением 5 лет и более и продолжавшие находиться под наблюдением на конец года		Индекс накопления контингентов	Летальность, %
		Абс. число	На 100 000 населения	Абс. число	От всех наблюдавшихся, %		
Опухоли пищевода	2011	11721	8,2	3792	32,4	1,7	33,4
	2013	12077	8,4	3848	31,9	1,8	31,7
	2015	12706	8,9	4193	33,0	1,8	31,8
Опухоли желудка	2011	134535	94,1	72453	53,9	3,8	17,7
	2013	135014	94,1	72976	54,1	4,1	16,3
	2015	138815	96,1	76653	55,2	4,2	15,7
Опухоли ободочной кишки	2011	159916	111,9	79244	49,6	5,3	10,1
	2013	174240	121,4	87417	50,2	5,7	9,2
	2015	194577	129,3	101146	52,0	5,8	8,8
Опухоли прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса	2011	124772	87,3	62308	49,9	5,2	10,7
	2013	134026	93,4	66431	49,6	5,6	10,0
	2015	148793	99,2	75999	51,1	5,7	9,1
Опухоли печени	2011	6670	4,7	1817	27,2	1,3	41,6
	2013	6710	4,7	1791	26,7	1,3	42,2
	2015	7360	5,1	2139	29,1	1,3	43,6
Опухоли поджелудочной железы	2011	14313	10,0	3470	24,2	1,1	45,2
	2013	15505	10,8	3877	25,0	1,2	42,8
	2015	17266	11,9	4716	27,3	1,2	42,7

Таблица 3

**Основные показатели состояния онкологической помощи больным опухолями
желудочно-кишечного тракта в России в 2011–2015 гг.**

Злокачественные новообразования	Годы	Число злокачественных новообразований, выявленных в отчетном году, радикальное лечение которых						
		Закончено в отчетном году	% от выявленных впервые	Только хирургического	Только лучевого	Только лекарственного	Комбинированного или комплексного	Кроме того, химиолучевого
Опухоли пищевода	2011	1769	25,1	39,8	19,5	0,0	34,9	5,8
	2013	1775	25,3	47,7	6,9	0,0	41,7	3,6
	2015	1775	23,8	54,3	0,0	0,0	43,8	1,9
Опухоли желудка	2011	12135	33,2	70,6	0,1	0,0	29,1	0,2
	2013	12234	34,8	70,4	0,0	0,0	29,6	0,0
	2015	12759	36,1	70,2	0,0	0,0	29,8	0,0
Опухоли ободочной кишки	2011	16954	53,0	72,4	0,0	0,0	27,5	0,2
	2013	17685	53,7	70,9	0,0	0,0	29,1	0,0
	2015	20111	55,1	69,8	0,0	0,0	30,2	0,0
Опухоли прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса	2011	12753	50,9	58,1	1,9	0,0	39,1	0,9
	2013	13099	51,4	56,8	2,0	0,0	40,1	1,1
	2015	14649	52,7	54,7	2,3	0,0	41,3	1,6
Опухоли печени	2011	484	9,0	56,2	0,6	0,0	42,1	1,0
	2013	469	8,9	62,7	0,0	0,0	37,3	0,0
	2015	562	9,1	58,7	0,0	0,0	41,3	0,0
Опухоли поджелудочной железы	2011	1282	9,5	71,4	0,2	0,0	27,7	0,8
	2013	1553	11,5	61,6	0,0	0,0	38,4	0,0
	2015	2015	13,0	60,8	0,0	0,0	39,2	0,0

среди всех ЗН). В структуре заболевших его доля составляет 8,5 % у мужчин и 4,8 % – у женщин. В 2015 г. в России зарегистрирован 37 851 новый больной раком желудка (в 2010 г. – 38 318). С 2010 по 2015 г. в России абсолютное число вновь выявленных больных раком желудка снизилось на 9,0 % у мужчин и 7,3 % у женщин. Среди всех злокачественных новообразований на долю рака желудка приходилось 7,9 % у мужчин и 5,1 % у женщин. В возрастной группе 15–39 лет рак желудка занимал у мужчин 5-е ранговое место (4,5 %), в возрастной группе 40–54 года – 2-е (8 %), в группе 55 лет и старше – 3-е место (7,9–8,8 %). У женщин рак желудка занимал 5-е место в группе 55–69 лет (4,5 %) и 3-е место в возрастной группе 70–84 года (7,3 %) и 85 лет и старше (8 %). Уменьшение доли рака желудка в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями отмечено в большинстве стран бывшего СССР. Несмотря на это, РЖ продолжает занимать 1-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин в Кыргызстане (19,6 %), 2-е место в Азербайджане (16,3 % у мужчин и 8,1 % у женщин) и у мужчин в Казахстане (11,4 %), 3-е в Армении (8,9 %), 4-е место в Беларуси (6,4 % у мужчин), а также у женщин в Кыргызстане (7,4 %), 4-е место у женщин в Казахстане (5,2 %), России (7,1 %) и Армении (6,0 %). Стандартизованные показатели заболеваемости раком желудка мужского населения стран СНГ колебались от 9–17 на 100 000 (в Таджикистане, Армении, Молдове и Азербайджане) до 20–26 на 100 000 (в России, Беларуси, Казахстане и Кыргызстане), женского населения – от 4–6 на 100 000 (в Армении, Таджикистане, Молдове и Азербайджане) до 9–11 на 100 000 (в России, Беларуси, Кыргызстане и Казахстане)

(табл. 4). С 2010 по 2015 г. снижение стандартизованных показателей заболеваемости раком желудка у лиц обоего пола отмечено в России, Беларуси и у мужчин в Казахстане (на 8–17 %). Рост заболеваемости имел место в Кыргызстане (на 4 % и 7,2 % соответственно у мужчин и у женщин). В число 20 стран мира с максимальными показателями заболеваемости (оба пола) раком желудка входят Кыргызстан (8-е ранговое место), Казахстан (7-е), Таджикистан (6-е), Беларусь (10-е), Россия (19-е), Армения (13-е) и Украина (20-е). Среди регионов России самый высокий показатель заболеваемости зарегистрирован в Республике Тыва (51,4 и 23,7 на 100 000 населения, соответственно у мужчин и женщин, мировой стандарт); минимальные показатели были в республиках Кабардино-Балкария (10,2 у мужчин) и Алтай (3,5 у женщин).

В 2015 г. в России от рака желудка умерли 30 409 человек. В структуре умерших доля РЖ составила 10,6 % (3-е место после рака легкого и колоректального рака). С увеличением возраста рак желудка переходит с 6-го в 15–39 лет (7,2 %) на 4-е место в 40–54 года (8,8 %), а затем на 3-е в 55–69 лет (9,7 %) и 70 лет и старше (11,5 %). Стандартизованные показатели смертности от рака желудка в России в 2015 г. (18,0 и 7,3 на 100 000 соответственно у мужчин и у женщин) снизились на 19,7 % и 20,7 %. С 2010 г. в Беларуси и Казахстане имеют место те же тенденции. Среди регионов России максимальные показатели смертности от РЖ зарегистрированы в Республике Тыва (41,9 на 100 000 у мужчин и 16,4 на 100 000 у женщин; мировой стандарт), а также у женщин в Чукотском автономном округе (17,8 на 100 000).

В мире ежегодно регистрируется 14,1 млн новых случаев рака, в том числе 1,4 млн (9,7 %) со-

Таблица 4

**Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения
в странах бывшего СССР в 2015 г.**

Локализация	Россия	Беларусь	Армения	Казахстан	Кыргызстан	Таджикистан	Молдова	Азербайджан
Мужчины								
Пищевода	6,5	8,5	1,8	11,2	5,9	3,0	2,5	5,5
Желудка	22,0	24,4	19,6	26,2	25,8	9,3	11,0	17,3
Ободочной кишки	16,9	20,4	13,2	11,9	4,3	0,90	11,1	5,6
Прямой кишки	14,9	18,5	4,5	10,7	5,1	2,6	12,6	5,4
Печени	4,8	3,9	10,4	7,6	10,2	2,4	7,5	4,8
Поджелудочной железы	9,1	8,6	8,1	6,8	5,1	1,4	5,6	2,9
Женщины								
Пищевода	1,0	0,61	0,76	5,4	2,1	2,5	0,33	3,2
Желудка	9,8	11,1	8,7	9,7	8,9	3,9	5,1	5,6
Ободочной кишки	13,6	14,4	10,1	8,4	2,8	1,0	8,5	3,7
Прямой кишки	9,3	9,8	4,6	6,3	3,6	1,7	6,7	3,9
Печени	2,1	1,4	4,4	3,8	4,9	1,8	2,9	3,0
Поджелудочной железы	5,2	4,2	5,2	4,3	3,0	1,0	2,9	1,8

ставляют 3Н ободочной и прямой кишки (3-е место после рака легкого и молочной железы). В 2015 г. в России зарегистрировано 39 085 (в 2011 г. – 39 085) новых случаев рака ободочной кишки. Прирост абсолютного числа заболевших с 2010 по 2015 г. составил 20,2 % у мужчин и 17,4 % у женщин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России рак ободочной кишки у мужчин занимает 4-е ранговое место в возрастной группе 40–54 года (4,2 %) и 70 лет и старше (от 8 до 11 %); у женщин с увеличением возраста он со 2-го рангового места в возрастной группе 55–69 лет (8,4 %) и 70–84 года (12,3 %) переходит на 1-е в 85 лет и старше (14,2 %). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения эта патология занимает 4-е ранговое место в России (6,1 %), Казахстане (5,1 %), 5-е – в Беларуси (5,5 %) и Армении (6,2 %). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения доля рака ободочной кишки варьировала от 1–3 % (в Узбекистане, Таджикистане и Кыргызстане) до 6–7 % (в Армении, России, Беларуси).

В динамике с 2000 г. увеличение доли рака ободочной кишки среди всех злокачественных новообразований зарегистрировано у лиц обоего пола во всех странах бывшего СССР (кроме Кыргызстана – у женщин). Средний возраст заболевших раком ободочной кишки колебался от 56–62 лет в Кыргызстане и Азербайджане до 66–70 лет в Казахстане, России, Беларуси и Армении. Выше средней по России (16,4 на 100 000 и 13,6 на 100 000 женщин) заболеваемость раком ободочной кишки в Беларуси (20,4 и 14,4 на 100 000). Минимальной была заболеваемость в 2015 г. в Кыргызстане (4,3 на 100 000 мужчин и 2,8 на 100 000 женщин), Азербайджане (5,6 и 3,7 на 100 000) и Таджикистане (0,9 и 1,0). С 2010 по 2015 г. прирост стандартизованных показателей заболеваемости раком ободочной кишки колебался у мужчин от 7–13 % в России и Беларуси до 20–35 % в Казахстане, Кыргызстане и Армении; у женщин от 7 до 10 % в России, Армении и Беларуси; в Казахстане и Кыргызстане отмечено снижение показателей. Максимальные показатели заболеваемости среди регионов России зарегистрированы в Санкт-Петербурге (25 на 100 000 мужского населения) и Чукотском автономном округе (25,5 на 100 000 женского населения).

В 2015 г. от рака ободочной кишки в России умерли 23 287 человек. В структуре умерших его доля составила 6,1 % у мужчин и 9,8 % у женщин. По сравнению с 2010 г. отмечено снижение стандартизованных показателей смертности у лиц обоих полов в Беларуси и Казахстане, а также у мужчин в России. У женщин зарегистрирована стабилизация показателя (7,5 на 100 000, мировой стандарт). Среди регионов СФО высокие показатели смертности в 2015 г. были в Забайкальском крае (10,7 и 8,3 на 100 000 соответственно у мужчин и

у женщин), Омской (11,2 и 7,8) и Томской (10,9 на 100 000 мужчин) областях, а также у женщин в Алтайском крае и Иркутской области (по 8,2).

В России в 2015 г. зарегистрировано 28 979 новых случаев рака прямой кишки (в 2011 г. – 25 771). С 2010 по 2015 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 14,3 % у мужчин и 12,4 % у женщин. Доля рака прямой кишки в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения составляла 5,3 %, женского населения – 4,6 %. Среди стран СНГ она была минимальной в Армении (1,9 % и 2,7 % соответственно у мужчин и у женщин) и Кыргызстане (3,5 и 2,9 %). В динамике отмечен рост доли рака прямой кишки у мужчин (кроме Армении) и снижение или стабилизация – у женщин. Средний возраст заболевших минимален в Кыргызстане (62 года), максимален – в России, Беларуси, Казахстане (65–67 лет). В 2015 г. стандартизованные показатели заболеваемости раком прямой кишки составляли от 1,7–5,4 на 100 000 в Кыргызстане, Таджикистане, Армении и Азербайджане.

С 2010 по 2015 г. в Беларуси заболеваемость раком прямой кишки (РПК) в большей степени выросла у мужчин (на 14,2 %) и достигла 18,2 на 100 000 мужского населения. Прирост стандартизованных показателей был максимален у мужчин в Кыргызстане (на 64,5 %) и Казахстане (на 21,6 %); минимальный прирост наблюдался в России (на 2,8 % у мужчин и 4,5 % у женщин); снижение стандартизованных показателей заболеваемости РПК отмечено у мужчин в Армении (на 28,6 %) и у женщин в Беларуси (на 2,0 %).

Соотношение максимальных и минимальных показателей заболеваемости раком прямой кишки среди регионов России составило 3,2 у мужчин и 3,7 – у женщин. Высокая заболеваемость зарегистрирована в Мурманской области (22,5 на 100 000 мужского населения) и Чукотском автономном округе (14,6 на 100 000 женского населения); в среднем по Сибирскому федеральному округу показатели заболеваемости раком прямой кишки составили 16,0 и 10,1 на 100 000 соответственно у мужчин и у женщин; значительно ниже они были в Тыве (8,2 и 5,7 на 100 000), а также у женщин в республиках Бурятия (6,7) и Алтай (4,5).

В 2015 г. от рака прямой кишки умер 16 921 человек. В структуре умерших от 3Н доля РПК составляла у мужчин – 5,3 %, у женщин – 6,1 %. В динамике за 5 лет отмечено снижение прироста стандартизованных показателей смертности в России (на 7,4 и 9,4 %), Беларуси (на 3,5 и 10,9 %) и Казахстане (на 6,2 и 16,7 %). Среди регионов России максимальные показатели смертности зарегистрированы у мужчин в Республике Алтай (14,5 на 100 000) и Чукотского АО (13,1 на 100 000); у женщин – в Магаданской и Сахалинской областях (9,4–10,0 на 100 000). Соотношение максимальных и минимальных показателей смертности от рака

прямой кишки достигало 3-кратных значений у мужчин и 6-кратных у женщин.

Ежегодно в мире регистрируется 782,5 тыс. больных раком печени и 745,5 тыс. – умерших; численность контингентов, состоявших на учете 5 и более лет, составляла 633,2 тыс. (2 % среди всех злокачественных новообразований). В 2015 г. в России раком печени заболели 8,1 тыс. чел. (в том числе 53 ребенка). В структуре заболевших его доля составляла 1,7 % и 1,1 % соответственно у мужчин и у женщин; за период с 2010 по 2015 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 25,9 % и 23,9 %. Среди стран бывшего СССР максимальные стандартизованные показатели заболеваемости были в Армении (10,4 и 4,4 на 100 000 соответственно у мужчин и женщин) и Кыргызстане (10,2 и 4,9). В регионах России отмечена значительная вариабельность показателей: от 0,6 на 100 000 в Ингушетии (у мужчин) и 0,44 на 100 000 в Севастополе (у женщин) до 21,5 и 12,4 на 100 000 в Республике Тыва. В Сибирском федеральном округе минимальны показатели заболеваемости ЗН печени в Хакасии (5,1 и 2,8), Забайкальском крае (4,2 и 1,3) и Омской области (3,8 и 1,8); на уровне 7–8,5 на 100 000 (у мужчин) показатели в Республике Алтай, Иркутской и Томской областях; у женщин показатели на уровне 2,9–3,9 на 100 000 зарегистрированы в Красноярском крае, Иркутской и Томской областях, в Республике Бурятия.

В России в 2015 г. от рака печени умерло 9,9 тыс. человек. В структуре умерших от рака его доля составила 3,6 % у мужчин и 3,1 % у женщин. Стандартизованные показатели смертности были 5,8 и 2,4 на 100 000 соответственно у мужчин и женщин. За период с 2010 по 2015 г. прирост на уровне 5,4 % зарегистрирован у мужчин в России; у женщин отмечена стабилизация показателя. В Беларуси смертность от рака печени снизилась на 7,9 % и 14,3 % соответственно у мужчин и женщин. Среди регионов России самый высокий показатель смертности от рака печени был в Тыве (23,1 и 10,1 на 100 000 соответственно у мужчин и женщин); минимальны показатели – в Липецкой (2,1 на 100 000 у мужчин) и Рязанской (0,92 на 100 000 у женщин). Соотношение максимальных и минимальных показателей смертности среди регионов России достигало 11-кратных значений.

В России в 2015 г. выявлено 17 715 больных раком поджелудочной железы (в 2011 г. – 14917). С 2010 по 2015 г. отмечено увеличение абсолютного числа вновь выявленных больных как мужского (на 16,9 %), так и женского (на 18,8 %) пола. Средний возраст больных в странах СНГ колебался от 64 лет (в Таджикистане, Кыргызстане и Азербайджане) до 66–71 года (в Армении, Беларуси и России).

В структуре онкологической заболеваемости населения стран бывшего СССР доля рака поджелудочной железы была минимальной (1,5–2,3 %) у лиц обоих полов в Таджикистане, Узбекистане, Беларуси, а также у женщин в Казахстане и

Азербайджане. Доля рака поджелудочной железы (РПЖ) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями органов пищеварения в России составила 12,3 %, что соответствует 4-му ранговому месту после рака желудка, ободочной и прямой кишки. В странах бывшего СССР стандартизованные показатели заболеваемости РПЖ колебались от 1,0–5,6 на 100 000 у лиц обоих полов в Таджикистане, Азербайджане, Молдове, Кыргызстане, а также у женщин в России, Беларуси, Армении и Казахстане до 6,8–9,1 на 100 000 у мужчин в Казахстане, России, Беларуси и Армении.

С 2010 по 2015 г. отмечено снижение стандартизованных показателей заболеваемости РПЖ в Казахстане у мужчин на 8,5 %, у женщин – на 12,2 %. Прирост имел место у лиц обоего пола в Азербайджане (на 3,6 и 6,2 %), в Кыргызстане (на 8,5 и 7,1 %), в Армении (на 3,8 и 10,6 %), в России (на 4,6 и 10,6 %) и Беларуси (на 13 и 2,4 %). Выше, чем в среднем по России (6,8 на 100 000), заболеваемость РПЖ в Орловской (10,6) и Сахалинской (11,2) областях. В СФО высокие показатели заболеваемости мужчин имели место в республиках Хакасия, Тыва, Новосибирской и Омской областях (11,1–13,0 на 100 000); женщин – в Иркутской области (7,4 на 100 000).

Рак поджелудочной железы остается одной из главных причин смерти больных онкологического профиля. В 2015 г. от него в России умерли 17472 человека (5,9 % среди всех злокачественных новообразований, 5-е ранговое место). У мужчин рак поджелудочной железы находился на 3-м месте в возрастных группах 40–54 года (6,9 %) и 55–69 лет (5,8 %); у женщин – на 4-м в возрастной группе 70–84 (7,4 %) и 85 лет и старше (7,6 %). Стандартизованные показатели смертности в динамике с 2010 по 2015 г. увеличились у мужчин в Беларуси (на 8,3 %), у женщин они были стабильны. В России стандартизованные показатели смертности составляли 9,1 и 4,8 на 100 000 соответственно у мужчин и у женщин. Они были максимальны в Магаданской (15,5 на 100 000 у мужчин) и Сахалинской (7,7 на 100 000 у женщин) областях. Выше, чем в среднем по Сибирскому федеральному округу (10,2 и 5,6), смертность мужчин в Хакасии (12,9) и Новосибирской области (12,6); женщин – в Красноярском крае, Бурятии и Тыве (7,1–7,4).

Изучение изменений в частоте, структуре, особенностях распространения злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта в различных популяциях и на отдельных территориях, а также обобщенных критериев состояния здоровья населения дает необходимую информацию для управления, перспективного планирования и оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий, способствующих совершенствованию онкологической помощи этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Globocan* 2012 [Электронный ресурс]. URL: <http://Globocan.IARC.fr>.

Поступила 18.04.17
Принята в печать 25.05.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Аксель Евгения Мильевна, доктор биологических наук, заведующая отделением онкологической статистики Централизованного научно-организационного отдела, НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: eva.aksel@mail.ru.

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

GASTROINTESTINAL CANCER STATISTICS

E.M. Axel

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: eva.aksel@mail.ru

Abstract

The purpose of the study was to analyze the incidence and mortality rates of gastrointestinal cancer, and to provide data on the current state of cancer care for these patients. **Material and methods.** The crude and age-standardized incidence and mortality rates, median age of patients and increase in absolute number of cases were calculated. Mathematical and statistical methods were used. **Results.** The number of patients with gastrointestinal cancer continues to grow in Russia. Morphological verification of the diagnosis was 90–95 % for stomach, colon, rectum and esophagus cancers. A low incidence rate was observed for liver cancer (58.1 %) and pancreatic cancer (55 %). From 2010 to 2015, the incidence of stomach cancer decreased by 15.1 % in men and by 12.5 % in women; the incidence of colorectal cancer increased by 2.8 in men and by 4.5 % in women. The cancer mortality rates decreased for most cancers, except for liver cancer and pancreatic cancer (in men). The mortality rates for colorectal cancer and liver cancer in women were stable (7.5 per 100,000 and 2.4 per 100,000, respectively). A comparative analysis of the incidence and mortality rates in the countries of the former USSR, as well as in various regions of Russia was carried out.

Key words: cancer care, cancer incidence, mortality.

REFERENCES

1. *Globocan* 2012 [Электронный ресурс]. URL: <http://Globocan.IARC.fr>.

Received 18.04.17
Accepted 25.05.17

ABOUT THE AUTHOR

Axel Evgenia M., Dsc, Head of the Department of Cancer Statistics, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: eva.aksel@mail.ru.

Author declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Писарева Л.Ф., Спивакова И.О., Ляхова Н.П., Одинцова И.Н., Коробкова Т.Н., Лысенко О.В. Состояние онкологической помощи больным раком молочной железы в Амурской области 1999–2014 гг. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 12–18. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-12-18. For citation: Pisareva L.F., Spivakova I.O., Lyakhova N.P., Odintsova I.N., Korobkova T.N., Lysenko O.V. Medical care for breast cancer patients in the Amur region for the period 1999–2014. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 12–18. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-12-18.

СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ 1999–2014 гг.

Л.Ф. Писарева¹, И.О. Спивакова¹, Н.П. Ляхова¹, И.Н. Одинцова^{1,2},
Т.Н. Коробкова³, О.В. Лысенко³

Научно-исследовательский институт онкологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск¹
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: irensp2005@mail.ru¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634050, г. Томск, Московский тракт, 2²
Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск³
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95³

Аннотация

Рак молочной железы является социально значимой проблемой, занимая лидирующие позиции в заболеваемости и смертности женского населения от злокачественных новообразований. **Цель исследования** – оценка состояния онкологической помощи больным раком молочной железы в Амурской области с 1999 по 2014 г. для обоснования мероприятий по ее улучшению. **Материал и методы.** Исследование проведено по отчетным формам № 5 (таблица С51), 7 и 35 ГАУЗ АО Амурского областного онкологического диспансера и данным территориального органа государственной статистики за 1999–2014 гг. **Результаты.** В Амурской области РМЖ занимает 1-е место (удельный вес 20,8 %) в структуре онкозаболеваемости женского населения. Показатели заболеваемости в 2013 г. составили 52,8 на 100 тыс. населения, увеличившись на 36,4 % (среднегодовой темп прироста 2,2 %) по сравнению с 2003 г.). За период исследования показатели смертности от РМЖ снизились с 20,3 % в 2003 г. до 17,3 % в 2014 г. на 100 тыс. населения. Показатели, характеризующие оказание онкологической помощи в районах области, хуже, чем в Благовещенске – областном административном центре: одногодичная летальность на селе в 1,3 раза выше, чем в городе; аналогичный показатель в Амурской области в 1,2 раза выше, чем в РФ. Индекс накопления контингентов за период наблюдения в среднем в Благовещенске (10,4 %) в 1,2 раза выше, чем в районе (8,5 %), в области и в РФ – одинаков (9,0 %). **Заключение.** Рекомендованы организационные и лечебно-профилактические мероприятия для дальнейшего улучшения онкологической помощи при РМЖ населению Амурской области.

Ключевые слова: Амурская область, рак молочной железы, заболеваемость, смертность, онкологическая помощь.

Рак молочной железы (РМЖ) представляет одну из самых актуальных и социально значимых проблем в современной онкологии, являясь наиболее частой локализацией среди злокачественных новообразований у женского населения [1]. Согласно данным МАИР, ежегодно в мире диагностируется более 1,67 млн случаев РМЖ [2]. С 2008 г. в мире заболеваемость этой формой рака увеличилась более чем на 20 %, смертность – на 14 %. Общемировой средний показатель заболеваемости РМЖ составляет 43,1 случая на 100 тыс. населения, в экономически развитых – 74,1 $\frac{0}{0000}$, в развивающихся странах – 31,3 $\frac{0}{0000}$.

Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости наблюдаются у женщин в Канаде (79,8 $\frac{0}{0000}$), Израиле (80,5 $\frac{0}{0000}$), США (92,9 $\frac{0}{0000}$), Бельгии (111,9 $\frac{0}{0000}$), Дании (105,0 $\frac{0}{0000}$), Франции (104,5 $\frac{0}{0000}$). Низкие показатели заболеваемости РМЖ характерны для стран Африки. В среднем по континенту стандартизованный показатель составляет 36,2 случая на 100 тыс. женского населения с минимумом в Мозамбике (14,5) и Гамбии (9,8) [1, 3].

РМЖ является наиболее частой причиной смерти женщин от ЗНО, в год регистрируется более полумиллиона случаев в мире [4]. В 2012 г.

мировой стандартизованный показатель смертности составил 12,9 случая на 100 тыс. женского населения. На развитые страны пришлось 37,9 % от этого числа умерших женщин (14,9 ‰), на развивающиеся страны – 62,1 % (11,5 ‰) [1]. В период 1991–1999 гг. наблюдался рост смертности среди женщин, заболевших РМЖ, при среднегодовом темпе прироста 1,9 %; в период 1999–2010 гг. – тенденция к стабилизации показателя (среднегодовой темп убыли 0,2 %) [5]. Таким образом, заболеваемость раком молочной железы растет в большинстве стран мира, в то же время смертность от РМЖ во многих западных странах снижается.

В России РМЖ является ведущей онкопатологией, на долю которой в 2014 г. пришлось 20,2 % от числа женщин, заболевших злокачественными новообразованиями (ЗНО), прирост заболеваемости за 2004–2014 гг. составил 19,8 %, при среднегодовом темпе в 1,8 % [6]. Амурская область относится к территории, где наблюдается высокая заболеваемость РМЖ женского населения, одна из самых высоких среди административных территорий Дальневосточного федерального округа.

Цель исследования – оценка состояния онкологической помощи больным РМЖ в Амурской области для обоснования мероприятий по ее улучшению.

Материал и методы

Исследование заболеваемости проводилось за период 1999–2013 гг. по отчетной форме № 7 «Сведения о случаях заболевания злокачественными новообразованиями», смертности – за период 2003–2014 гг. форма № 5 (таблица № С51) «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти», по данным территориального органа государственной статистики о численности, повозрастном составе населения [7]. Оценка показателей состояния онкологической службы проводилась согласно рекомендациям В.И. Чиссова и В.В. Старинского по отчетной форме № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» за 1999–2014 гг. [8, 9]. Анализ эпидемиологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям (СП, мировой стандарт). Статистическая обработка материала проводилась с применением программы «Statistica 8.0». При решении всех статистических задач принимался уровень значимости $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

С 1999 по 2013 г. на территории Амурской области было взято на учет 3 926 женщин с впервые установленным диагнозом РМЖ, прирост числа заболевших составил 32,7 %. В структуре заболеваемости женского населения РМЖ прочно занял 1-е место, средний многолетний показатель

составил 20,8 %. У женщин до 30 лет онкопатология молочной железы встречается редко, от 30 до 69 лет число заболевших резко возрастает. В 1999–2013 гг. максимальный удельный вес РМЖ был зафиксирован в поздний репродуктивный и пременопаузальный периоды: 40–44 (31,8 %) и 45–49 (31,0 %) лет.

За период исследования заболеваемость РМЖ в Амурской области составила в среднем $42,8 \pm 1,3$ ‰. В динамике отмечен рост заболеваемости от 38,7 (1999 г.) до 52,8 ‰ (2013 г.) со среднегодовым темпом прироста – 2,2 %. В ДФО в 2013 г. этот показатель был равен $49,0 \pm 1,0$ ‰, в РФ – $47,1 \pm 0,2$ ‰. По прогнозу на 2018 г. при сохранении тенденций заболеваемость в области может составить 56,5 ‰.

У женщин, проживающих в г. Благовещенске, заболеваемость выросла с 60,1 (доверительный интервал (ДИ) 55,4–65,1) в 1999–2003 гг. до 75,6 ‰ (ДИ 70,5–81,1) – в 2009–2013 гг., с темпом прироста – 25,8 %. За весь период наблюдения стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ городского населения составил 69,1 ‰, что выше среднего по области – 42,8 ‰; к 2018 г. прогнозируется рост заболеваемости РМЖ горожан до 85,4 ‰, что в 1,5 раза выше начального уровня и в 1,6 раза – среднеобластного показателя. Заболеваемость сельского населения за этот период была меньше (58,0 ‰; ДИ 53,5–62,8), прирост заболеваемости составил 22,9 %.

За период наблюдения (2003–14 гг.) на территории Амурской области от РМЖ умерло 1 408 женщин (18,4 % от всех умерших от ЗНО): 1 037 – в областном центре (19,8 %), 371 – в районах (15,4 %). В структуре онкологической смертности в 2014 г. РМЖ занимал 1-е ранговое место (17,3 %), далее следовали рак ободочной кишки (8,2 %), желудка (7,3 %), шейки матки (6,2 %), прямой кишки (5,9 %), тела матки (5,0 %), яичника (3,8 %), на долю ЗНО репродуктивных органов в совокупности пришлось 32,3 %. Пик показателей смертности от РМЖ женского населения в Амурской области и в г. Благовещенске пришелся на старшие возрастные группы: 80–85 лет, в районах – на 60–64, 70–74 лет и старше; средний возраст умерших был равен 62,2; 62,6; 60,9 года соответственно. За период исследования смертность от РМЖ в Амурской области составила в среднем $17,0 \pm 0,9$ ‰. В динамике наблюдается снижение уровня смертности от 20,3 (2003 г.) до 17,3 ‰ (2014 г.), при темпе убыли 14,8 %. В РФ показатели смертности снизились от 17,5 в 2003 г. до 15,3 ‰ в 2014 г., при темпе убыли – 12,6 % [3].

Онкологическую помощь населению области осуществляет Амурский областной онкологический диспансер, располагающий 200 койками. В структурные подразделения диспансера входят: поликлиника на 180 посещений в день; вспомогательно-диагностическая служба, со-

стоящая из клинико-диагностической и цитологической лабораторий и патологоанатомического отделения; отделение лучевой диагностики, оснащенное современными аппаратами для выполнения различных диагностических исследований; операционный блок и отделения: хирургическое, маммологическое, химиотерапевтическое, гинекологическое, радиологическое, анестезиологии-реанимации. Маммологическое отделение, оказывающее помощь больным с различной патологией молочных желез, рассчитано на 25 коек. В отделении работают 2 врача высшей категории и 2 онколога с первой и второй категориями [10].

Показатели заболеваемости, своевременность и качество диагностики и лечения определяют уровень показателей распространенности контингента. В Амурском онкологическом диспансере отчетливо прослеживается увеличение контингента больных РМЖ, состоящих на учете за последние 16 лет: на конец отчетного 1999 г. под наблюдением находилось 1 867 больных раком молочной железы, в 2014 г. – 3 152. Показатели распространенности в целом по Амурской области и районам были ниже, чем в среднем по РФ за все годы исследования, за исключением г. Благовещенска, где показатели выше. Распространенность рака молочной железы в 2014 г. на территории Амурской области составила 389,2

на 100 тыс. населения обоих полов (1999 г. – 202,3), на территории РФ – 411,1 (1999 г. – 230,2). Высокие показатели распространенности за все годы исследования отмечены в г. Благовещенске, самый высокий в 2014 г. – 503,4 на 100 тыс. населения (рис. 1).

Особое место в выявлении заболевания занимают профилактические осмотры, на которых, при соблюдении определенной схемы и методики обследования, можно выявить патологические изменения молочных желез на ранних стадиях заболевания. Скрининг РМЖ, включающий осмотр, пальпацию, УЗИ молочных желез и маммографию, является основой программ, направленных на раннее выявление злокачественного новообразования молочных желез и увеличение показателей выживаемости больных в развитых странах в последние десятилетия.

С 1999 по 2008 г. показатели активной выявляемости РМЖ в Амурской области были ниже, чем в среднем по РФ. За 16 лет в Амурской области средний показатель активной выявляемости РМЖ составил 21,2 %, в РФ – 22,9 % (рис. 2). С 2011 г. улучшение показателей активной выявляемости в Амурской области связано с введением в практику здравоохранения системы профилактических осмотров и скрининговых программ.

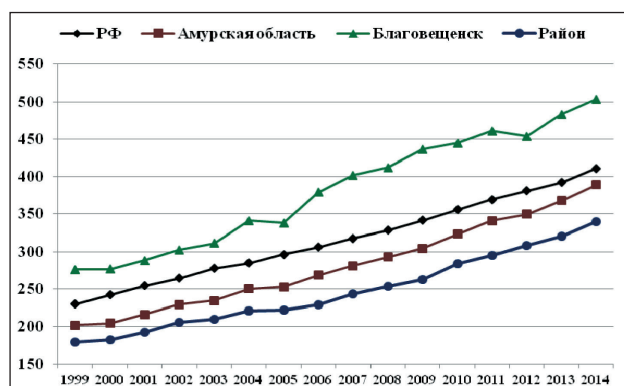


Рис. 1. Распространенность рака молочной железы в Амурской области за период 1999–2014 гг. (на 100 тыс. населения обоего пола)

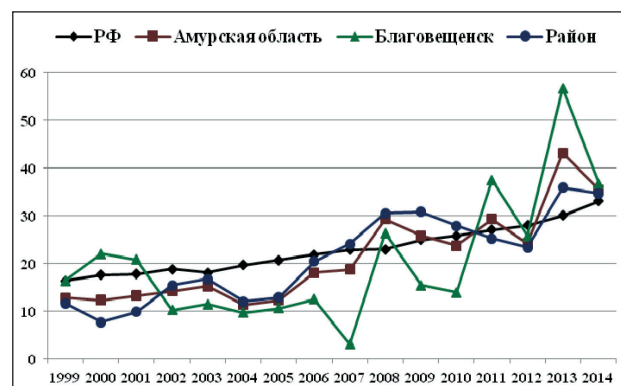


Рис. 2. Показатели активной выявляемости РМЖ на профилактических осмотрах в Амурской области (1999–2014 гг.), %

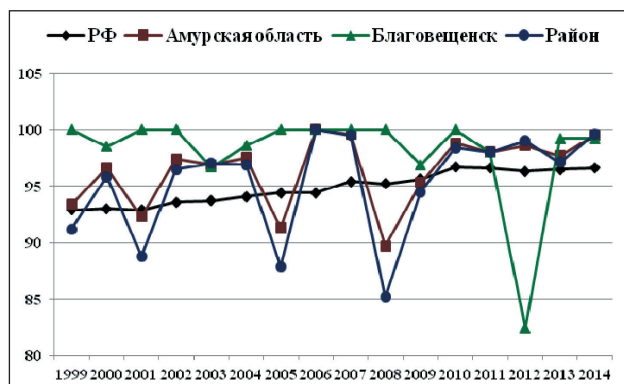


Рис. 3. Удельный вес РМЖ, верифицированного морфологически, у больных с впервые в жизни установленным диагнозом в Амурской области (1999–2014 гг.)

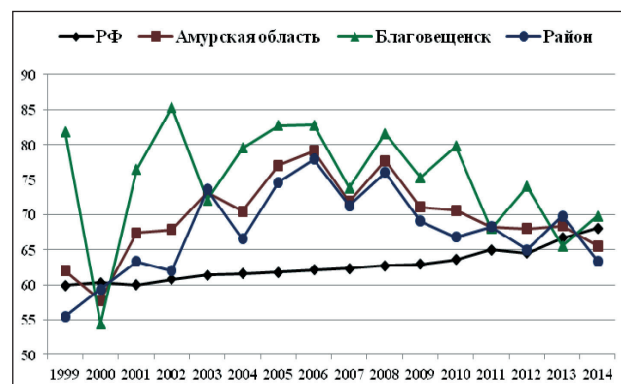


Рис. 4. Удельный вес впервые выявленных больных раком молочной железы I–II стадии в Амурской области (1999–2014 гг.)

Особое место в качестве и надежности данных о выявленных больных РМЖ занимает удельный вес пациентов с морфологически верифицированным диагнозом злокачественного новообразования (рис. 3). Достаточно высокий удельный вес морфологически подтвержденного диагноза за весь период исследования наблюдался в Благовещенске и был выше среднероссийского, за исключением 2012 г., когда показатель снизился до 82,4 %. В целом, по Амурской области показатели выше среднероссийского уровня, за исключением 2005 и 2008 гг., когда показатель морфологической верификации по области и селу был ниже среднероссийского уровня.

Важным показателем, позволяющим определить успех лечения и продолжительность жизни больных, является диагностика заболевания на ранней стадии (I–II стадии). В Амурской области этот показатель при РМЖ вырос с 62,0 в 1999 г. до 65,5 % в 2014 г., в РФ – с 59,9 до 68,1 % соответственно. В Благовещенске доля больных с заболеванием, выявленным на ранних стадиях, наоборот, снизилась (81,8 и 69,8 % соответственно), при том что этот показатель в областном центре за весь исследуемый период был выше, чем в районах, что, несомненно, указывает на лучшее качество ранней диагностики в городской местности (рис. 4).

Одним из важнейших критериев, характеризующих состояние онкологической помощи, является показатель запущенности (рис. 5). В 1999 г. данный показатель в РФ и Амурской области был примерно одинаковым (38,8 и 37,6 %). С 2001 по 2008 г. в области наметилась тенденция к снижению числа больных с распространенным процессом, показатель запущенности ниже среднероссийского уровня. Самый высокий коэффициент запущенности отмечен в районах, по сравнению с г. Благовещенском. Начиная с 2009 г. показатель запущенности по Амурской области увеличился, находясь до 2013 г. ниже среднероссийского уровня, и лишь в 2014 г. данный показатель стал выше, чем в РФ (34,5 и 30,9 % соответственно) [3].

Одногодичная летальность является объективным критерием оценки деятельности онкологической службы, уровень показателя обусловлен фактической запущенностью опухолевого процесса, качеством лечения. При РМЖ за изучаемый период одногодичная летальность в области колебалась от 14,2 до 9,2 %, в Благовещенске – от 15,1 до 8,6 %, в районах – от 13,7 до 9,5 %, в РФ от 12,6 до 7,3 % (рис. 6). В среднем одногодичная летальность в селах в 1,3 раза выше, чем в Благовещенске, а в Амурской области в 1,2 раза выше, чем в РФ.

Доля больных, закончивших специальное лечение, за период исследования снизилась как в РФ (с 71,6 до 66,3 %), так и в Амурской области (с 52,6 до 48,8 %). Показатель в Амурской области как в городе, так и в районах был ниже среднероссийских данных (рис. 7).

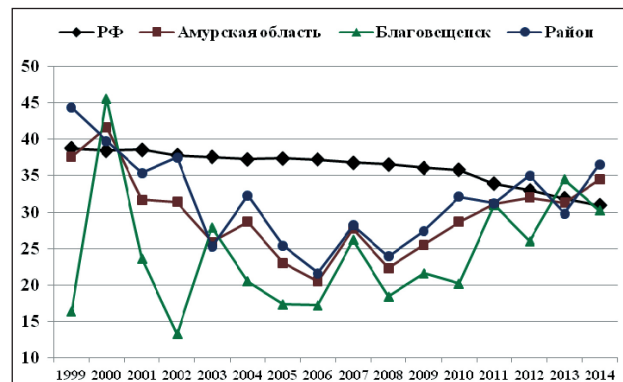


Рис. 5. Удельный вес больных раком молочной железы III–IV стадии в Амурской области (1999–2014 гг.)



Рис. 6. Показатель одногодичной летальности больных раком молочной железы в Амурской области (1999–2014 гг.), %

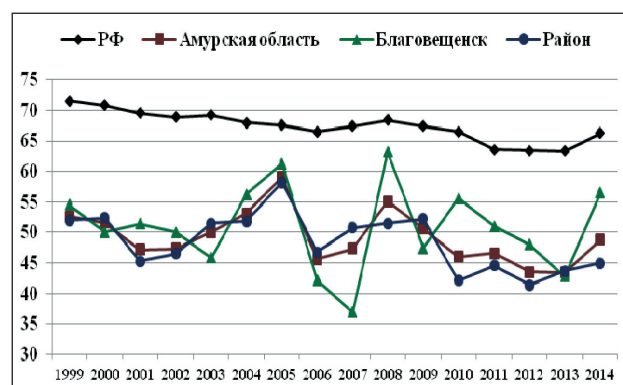


Рис. 7. Доля больных РМЖ, закончивших лечение в Амурской области за период 1999–2014 гг.

В настоящее время лечение РМЖ предполагает мультидисциплинарный подход, включающий хирургию, лучевую и химиотерапию, тактика лечения заболевания зависит от гистологического типа опухоли. В лечении данной патологии как на территории РФ, так и в Амурской области преобладал комбинированный метод лечения (рис. 8).

Пятилетняя выживаемость больных РМЖ неуклонно растет во всем мире, благодаря достижениям в ранней диагностике и более эффективным методам лечения [11]. Число больных РМЖ, состоящих на учете 5 лет и более, растет и в РФ, и

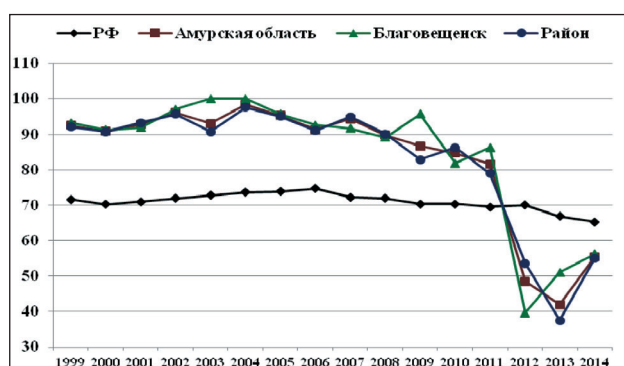


Рис. 8. Частота применения комбинированного лечения РМЖ в Амурской области за период 1999–2014 гг.

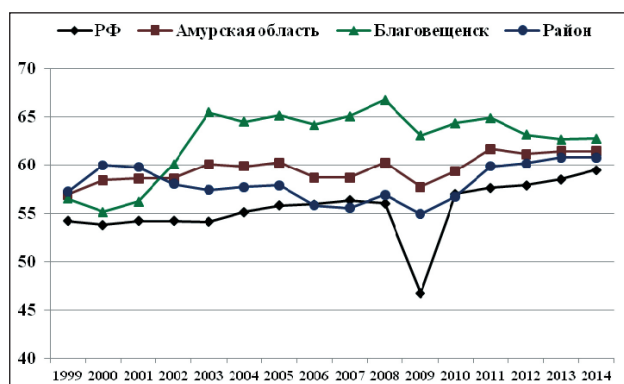


Рис. 9. Доля больных, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более (1999–2014 гг.)

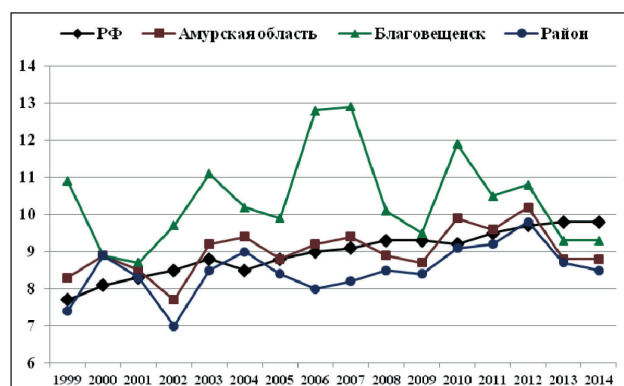


Рис. 10. Динамика индекса накопления наблюдаемых контингентов больных раком молочной железы в Амурской области (1999–2014 гг.)

в Амурской области. За весь период исследования показатель был значительно выше в Благовещенске, чем в среднем по области (рис. 9).

Для оценки состояния онкологической помощи в целом используется индекс накопления контингентов. Его величина определяется тяжестью заболевания, одногодичной летальностью, летальностью контингента, прослеживаемостью больных. Индекс накопления контингентов за исследуемый период увеличился в Амурской области от 8,3 до 8,8 %, в районах области – от 7,4 до 8,5 %, но уменьшился в Благовещенске – от 10,9 до 9,3 %. Индекс накопления контингентов за период наблюдения в среднем в Благовещенске был в 1,2 раза выше, чем в районах, – 10,4 и 8,5 % соответственно (рис. 10).

Таким образом, несмотря на положительные тенденции в состоянии онкологической помощи больным РМЖ, проблема рака молочной железы в Амурской области остается актуальной в связи с ростом показателей заболеваемости, сравнительно высоким уровнем смертности и недостаточным объемом лечебно-профилактических мероприятий. В районах области оказание онкологической помощи хуже, чем в Благовещенске: низкие показатели ранней диагностики, численности контингента, находящегося на учете 5 лет и более, индекса накопления контингента и высокие показатели запущенности, одногодичной летальности.

Для дальнейшего улучшения онкологической помощи населению Амурской области предлагаются следующие мероприятия:

- шире использовать выездные формы работы в районах с высокими показателями запущенности и одногодичной летальности;
- в 13 муниципальных районах Амурской области первичные онкологические кабинеты необходимо укомплектовать врачами-онкологами;
- в целях повышения доступности специализированной медицинской помощи онкологическим больным сельских районов области продолжить заочное консультирование больных в режиме онлайн и телевидеоконференций;
- улучшить организацию и качество проведения профилактических медицинских осмотров взрослого населения (в соответствии с приказами МЗ РФ № 1011н, от 06.12.2012 и 1006-н, от 03.12.2012 соответственно) и диспансеризацию, обратив особое внимание на лиц старше трудоспособного возраста (55 лет и старше);
- в целях повышения онкологической настороженности проводить лекции, тематические занятия по онкологии с врачами общей лечебной сети;
- проводить работу с населением в средствах массовой информации с целью повышения онкологической настороженности;
- результаты исследования включить в действующую программу «Онкология» в разделы по профилактике РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *GLOBOCAN* 2012. [cited 08.12.16]. URL: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Mavaddat N., Pharoah P.D., Michailidou K., Tyrer J., Brook M.N. Prediction of Breast Cancer Risk Based on Profiling With Common Genetic Variants. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Apr 8; 107 (5). pii: djv036. doi: 10.1093/jnci/djv036.
3. Bray F., Møller B. Predicting the future burden of cancer. *Nat Rev cancer*. 2006 Jan; 6 (1): 63–74. doi: 10.1038/nrc1781.
4. Eccles S.A., Aboagye E.O., Ali S., Anderson A.S., Armes J., Berditch-evski F., Bundred N.J. Critical research gaps and translational priorities for the successful prevention and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2013 Oct; 15 (5): R92. doi: 10.1186/bcr3493.
5. French D., Catney D., Gavin A.T. Modelling predictions of cancer deaths in Northern Ireland. *Ulster Med J*. 2006 May; 75 (2): 120–5.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (Заболеваемость и смертность). М. 2016; 250.
7. Амурская. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Амурской области. [дата обращения 08.12.16]. URL: <http://amurstat.gks.ru>.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М. 2015; 236.
9. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В., Харченко Н.В., Мерабишвили В.М. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии: практическое пособие. М. 2005; 39.
10. Гордиенко В.П., Сапегина О.В., Ролько Е.М., Коробкова Т.Н. Основные показатели медицинской помощи онкологическим больным в Амурской области. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15 (2): 5–11. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-5-11.
11. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. *Практическая онкология*. 2010. 11 (4): 203–216.

Поступила 10.01.17
Принята в печать 3.04.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Писарева Любовь Филипповна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: PisarevaLF@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3529-0202.

Спивакова Ирина Олеговна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: irens2005@mail.ru. SPIN-код: 5877-5820.

Ляхова Нина Петровна, лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: epidem@oncology.tomsk.ru

Одинцова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 4631-9100.

Коробкова Татьяна Николаевна, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Амурская государственная медицинская академия (г. Благовещенск, Россия). E-mail: ya.korobkova@yandex.ru.

Лысенко Ольга Викторовна, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Амурская государственная медицинская академия (г. Благовещенск, Россия). E-mail: dr.lysenko@mail.ru.

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

MEDICAL CARE FOR BREAST CANCER PATIENTS IN THE AMUR REGION FOR THE PERIOD 1999–2014

L.F. Pisareva¹, I.O. Spivakova¹, N.P. Lyakhova¹, I.N. Odintsova^{1,2},
T.N. Korobkova³, O.V. Lysenko³

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

5, Kooperativny per., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: irens2005@mail.ru¹

Siberian State Medical University of the Russian Health Ministry, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky Tract, 634050-Tomsk, Russia²

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia³

95, Gorkogo Street, 675000-Blagoveshchensk, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to estimate the medical care for cancer patients in the Amur region from 1999 to 2014. **Material and methods.** The study was based on cancer register data collected at the Oncology Dispensary of Amur region and covered the period 1999 to 2014. **Results.** Breast cancer is the most common cancer in women of the Amur region, accounting for 20.8 % of all cancer cases. In 2013, the breast cancer incidence rate was 52.8 per 100,000. The incidence rate for breast cancer increased by 36.4 % from 2003 to 2013, the overall rise being 2.2 %. The mortality rate decreased from 20.3 % in 2003 to 17.3 % in 2014. Cancer care in rural areas of the Amur region is worse than in Blagoveshchensk, which is the regional

administrative center. The one-year mortality rate in rural areas is 1.3 times higher than that in the city. The one-year mortality rate is 1.3 times higher in rural areas than in the city, and is 1.2 times higher in the Amur region than in the Russian Federation. **Conclusion.** Appropriate treatment and prevention measures are recommended for further improvement of medical care for breast cancer patients in the Amur region.

Key words: Amur region, breast cancer incidence, breast cancer mortality, cancer care.

REFERENCES

1. *GLOBOCAN* 2012. [cited 08.12.16]. URL: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Mavaddat N., Pharoah P.D., Michailidou K., Tyrer J., Brook M.N. Prediction of Breast Cancer Risk Based on Profiling With Common Genetic Variants. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Apr 8; 107 (5). pii: djv036. doi: 10.1093/jnci/djv036.
3. Bray F., Møller B. Predicting the future burden of cancer. *Nat Rev cancer.* 2006 Jan; 6 (1): 63–74. doi: 10.1038/nrc1781.
4. Eccles S.A., Aboagye E.O., Ali S., Anderson A.S., Armes J., Berditch-evski F., Bundred N.J. Critical research gaps and translational priorities for the successful prevention and treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2013 Oct; 15 (5): R92. doi: 10.1186/bcr3493.
5. French D., Catney D., Gavin A.T. Modelling predictions of cancer deaths in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 2006 May; 75 (2): 120–5.
6. Cancer incidence and mortality in Russia in 2014 / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow. 2016; 250. [in Russian]
7. *Amurstat* Territorial authority of Federal State Statistics Service in the Amur region [Internet]. Available from: <http://amurstat.gks.ru>. [in Russian]
8. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Cancer care in Russia in 2014. Moscow. 2015; 236. [in Russian]
9. Petrova G.V., Gretsova O.P., Starinskiy V.V., Harchenko N.V., Mera-bishvili V.M. Features and calculation methods of statistical indicators used in oncology. M., 2005; 39. [in Russian]
10. Gordienko V.P., Sapegina O.V., Rolko E.M., Korobkova T.N. Key indicators of medical care for cancer patients in the Amur region. *Siberian Journal of Oncology.* 2016; 15 (2): 5–11. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-2-5-11. [in Russian]
11. Kuligina E.Sh. Epidemiological and molecular aspects of breast cancer. 2010. *Practical oncology.* 2010; 11(4): 203–216. [in Russian]

Received 10.01.17

Accepted 3.04.17

ABOUT THE AUTHORS

Pisareva Lyubov F., MD, Professor, Principle Investigator, Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: PisarevaLF@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 3529-0202.

Spivakova Irina O., MD, PhD, Junior Researcher, Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: irens2005@mail.ru. SPIN-code: 5877-5820.

Lyakhova Nina P., Laboratory Research Assistant, Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: epidem@oncology.tomsk.ru

Odintsova Irina N., MD, DSc, Head of Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 4631-9100.

Korobkova Tatyana N., MD, Department of Diagnostic Imaging and Radiotherapy, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk, Russia). E-mail: ya.korobkova@yandex.ru.

Lysenko Olga V., MD, Associate Professor of the Department of Diagnostic Imaging and Radiotherapy, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk, Russia). E-mail: dr.lysenko@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И., Антипина С.Л. Возможности диффузионно-взвешенной МРТ в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 19–26. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-19-26.

For citation: Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I., Antipina S.L. Diffusion-weighted MRI in the differential diagnosis of brain meningiomas. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 19–26. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-19-26.

ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННОЙ МРТ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.А. Бывальцев^{1,2,3,4}, И.А. Степанов¹, А.И. Кичигин¹, С.Л. Антипина²

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», г. Иркутск, Россия¹

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: byval75vadim@yandex.ru¹

НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский», г. Иркутск, Россия²

664005 г. Иркутск, ул. Боткина, 10²

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», г. Иркутск, Россия³

664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1³

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», г. Иркутск, Россия⁴

664079, г. Иркутск, Юбилейный мкр., д. 100⁴

Аннотация

Методика диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ МРТ) позволяет получить информацию о микроструктурном состоянии различных тканей и органов. Также диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), получаемые с помощью ДВ МРТ, применяются с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей. **Цель исследования** – сопоставить полученные значения ИКД менингиом с клеточной плотностью и индексом пролиферативной активности опухоли Ki67. **Материал и методы.** В исследование включены магнитно-резонансные томограммы с ДВИ, выполненные 37 пациентам по поводу менингиом головного мозга. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) вычислялся на ДВИ с наибольшим диаметром менингиомы, в область интереса не были включены кистозные и некротические зоны опухоли. При морфологическом исследовании менингиом оценивалась степень злокачественности по классификации ВОЗ, значение индекса пролиферативной активности Ki67 и клеточная плотность в опухолевой ткани. **Результаты.** В большинстве случаев выявлялись типические (MI) и атипические (MII) менингиомы – у 37,8 и 56,7 % пациентов соответственно. Анапластические (MIII) менингиомы верифицированы у 5,5 % пациентов. Среднее значение ИКД для менингиом MI составило $1375,5 \pm 197,5$ мм²/сек. ИКД для менингиом MII и MIII составили $1113,1 \pm 180$ мм²/сек и $689 \pm 31,1$ мм²/сек соответственно. Значимые различия между средними значениями ИКД получены при сравнении менингиом MI и MIII ($p=0,008$) и менингиом MII и MIII ($p=0,012$). Достоверных различий между клеточной плотностью менингиом выявлено не было (для MI/MII, MII/MIII и MI/MIII – $p=0,834$, $p=0,684$, $p=0,766$ соответственно). Значимые различия между значениями индекса Ki67 обнаружены при сравнении групп менингиом MI и MIII ($p=0,002$), а также MII и MIII ($p=0,007$). Между ИКД и значениями индекса пролиферативной активности Ki67 отмечена выраженная корреляционная зависимость ($r = -0,699$, $p=0,001$). **Заключение.** Методика ДВ МРТ с подсчетом ИКД может быть использована в качестве дополнительного неинвазивного метода дифференциальной диагностики степени злокачественности менингиом головного мозга.

Ключевые слова: менингиомы, диффузионно-взвешенная МРТ, измеряемый коэффициент диффузии, диффузионно-взвешенное изображение, клеточная плотность, Ki67.

Методика диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии позволяет получить информацию о микроструктурном состоянии различных тканей и органов [1–6]. Диффузионно-

взвешенные изображения (ДВИ), получаемые с помощью ДВ МРТ, применяются с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей [1, 4, 5]. По мнению

ряда авторов, в отличие от доброкачественных опухолей злокачественные опухоли имеют более низкие значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [1, 3]. При этом объемные образования со значением ИКД менее $1000 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ позволяют предположить их злокачественную природу [1]. С другой стороны, некоторые доброкачественные опухоли также могут обладать ДВ МРТ-характеристиками, схожими с таковыми при злокачественных новообразованиях, и иметь низкие значения ИКД [7, 9]. Так, ИКД гипертрофированной лимфоидной ткани носоглотки варьирует от 360 до $840 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ [7]. Значения ИКД папиллярной цистаденомы значительно ниже ИКД злокачественных опухолей околоушной слюнной железы [8]. Холестеатомы также характеризуются низкими значениями ИКД [9].

Ряд исследователей отмечают, что для определенных гистологических типов опухолей характерна корреляционная зависимость между значением ИКД, их клеточной плотностью и значением индекса пролиферативной активности (Ki67) [2, 6, 9]. Driessen et al. [6] продемонстрировали наличие выраженной обратной корреляционной зависимости между значением ИКД и клеточной плотностью в гортанных и гипофарингеальных карциномах. Karaman et al. [9] показали, что для мелкоклеточного рака легких характерна обратная корреляция между значениями ИКД и индексом Ki67. Аналогичные результаты были получены для сарком мягких тканей, рака простаты и почек [10, 11]. Однако Wu et al. [12] не обнаружили зависимости между значением ИКД и клеточной плотностью для диффузной В-крупноклеточной и фолликулярной лимфом. В другом наблюдении отмечено отсутствие достоверной корреляции между значением ИКД и клеточной плотностью для рака молочной железы, но имеет место зависимость для других гистологических типов опухолей железы [13].

Согласно результатам ряда зарубежных исследований, методика ДВ МРТ с построением ДВИ и вычислением ИКД может быть использована в качестве маркера прогнозирования эффективности лечения различных злокачественных опухолей [14–16]. Однако публикации, посвященные применению ДВ МРТ при менингиомах головного мозга, немногочисленны и во многом противоречивы [17–20]. Некоторые авторы описывают зависимость между значением ИКД, гистологическими и иммуногистохимическими параметрами менингиом [18, 19, 21]. Другие исследователи данной зависимости не отмечают [17, 20]. Следует отметить, что менингиомы нередко представляют собой случайную находку при МРТ головного мозга. Важно правильно оценить степень злокачественности и пролиферативный потенциал этих новообразований уже на этапе нейровизуализационного исследования.

Цель исследования – сопоставить значения ИКД менингиом с клеточной плотностью и индексом пролиферативной активности Ki67, а также оценить возможности применения методики ДВ МРТ в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга.

Материал и методы

В исследование включены магнитно-резонансные томограммы с ДВИ 37 пациентов, прооперированных в Центре нейрохирургии НУЗ «Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский» в период с 2014 по 2016 г. по поводу менингиом головного мозга. Среди пациентов было 26 женщин и 9 мужчин, средний возраст составил $53,2 \pm 11,4$ года.

Томограммы (T1-, T2-взвешенные изображения и ДВИ) были получены с помощью аппарата МРТ «Siemens Magnetom Essenza 1,5 T» (Германия) до и после введения контрастного вещества «Ультравист®» (Bayer Schering Pharma AG, Германия) (рис. 1). При исследовании в T1-взвешенном режиме использовались следующие параметры: матрица 384×387 , TR (время повторения) – 650, TE (время эхо) – 9,6, NEX (число возбуждений) – 1, толщина среза – 4 мм, FOV (поле зрения) – 30×30 . Для T2-взвешенных изображений: матрица 384×288 , TR – 4000, TE – 43, NEX – 1, толщина среза – 4 мм, FOV – 30×30 . Для получения ДВИ использовался следующий набор параметров опции ДВ МРТ с SE-эхо-планарным изображением (EPI): матрица 160×128 , TR – 7500, TE – 83, NEX – 6, толщина среза – 4 мм, FOV – 30×30 . Использованы следующие значения b: $b=400$ и 800 с/мм^2 , время сканирования – 6,5 мин. ИКД вычислялся на ДВИ с наибольшим диаметром менингиомы, в область интереса не были включены кистозные и некротические зоны опухоли. Подсчет ИКД производился с помощью программы «RadiAnt DICOM Viewer».

Все опухоли были исследованы двумя опытными патоморфологами. При морфологическом исследовании менингиом оценивались следующие параметры: степень злокачественности по классификации ВОЗ [23], значение индекса пролиферативной активности Ki67 с помощью моноклональных антител «MIB-1» (DakoCytomation, Дания) [24, 25], а также клеточная плотность в опухолевой ткани (рис. 1). Подсчет клеточной плотности осуществляли с применением программы «Image J» при общем увеличении микроскопа в 400 раз, значение плотности выражали в виде – клеток/ мм^3 .

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Все измерения проверены на нормальность с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Полученные данные оценены с помощью методов описательной статистики (абсолютных и относительных величин). Категориальные переменные

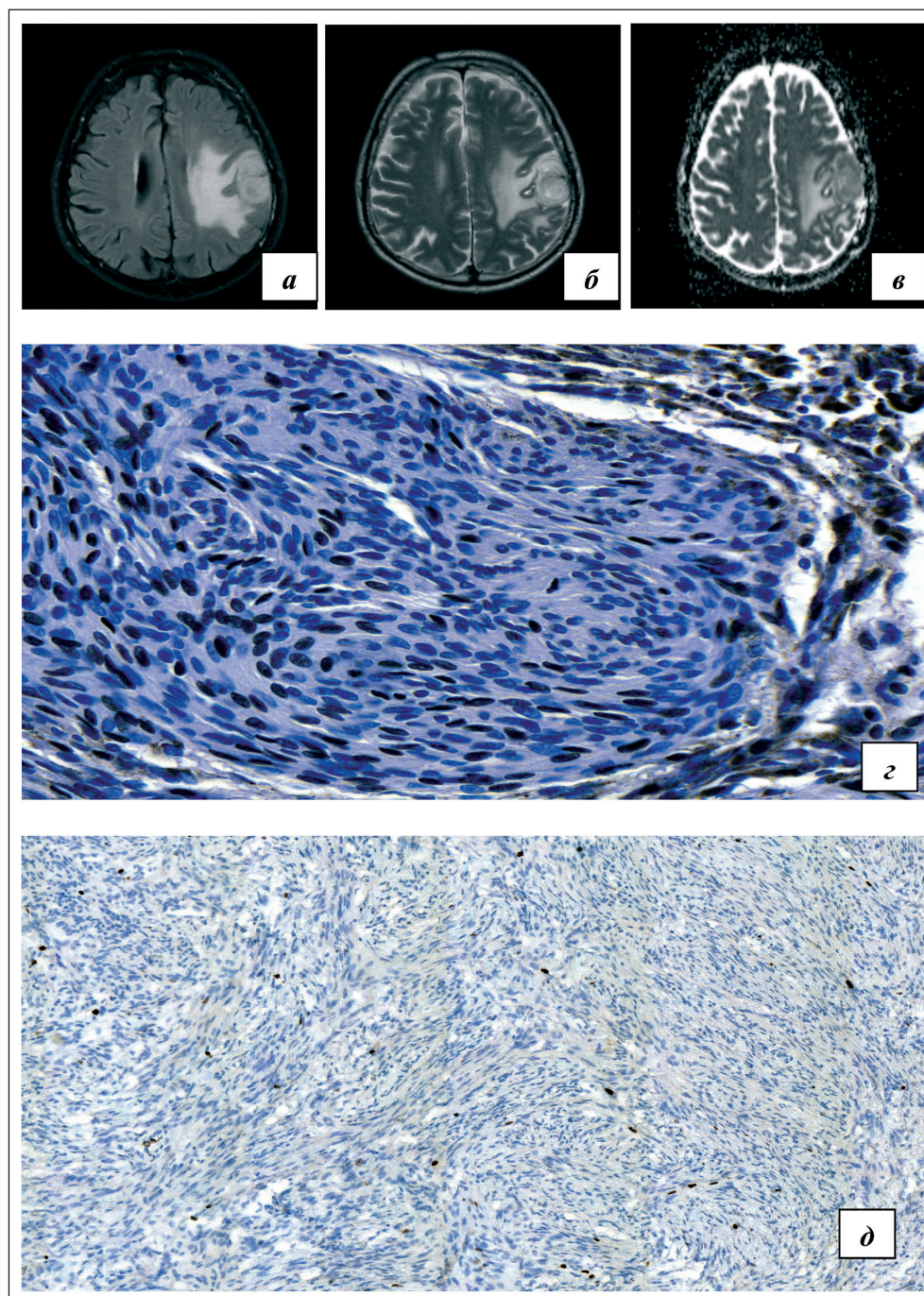


Рис. 1. Постконтрастные МРТ-граммы и патоморфологическая картина конвексительной менингиомы левой теменной доли: а – T1-взвешенное изображение; б – T2-взвешенное изображение; в – ДВИ с ИКД, равным 1271 мм²/сек; г – световая микроскопия, менинготелиоматозная менигиома I степени злокачественности, клеточная плотность – 1399 клеток/мм³, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; д – окраска моноклональными антителами MIB-1, индекс пролиферативной активности Ki67 – 3 %, $\times 200$

выражены в процентах. Сравнительный анализ значений ИКД выполнен с помощью U-теста Манна – Уитни. Для оценки корреляционной зависимости между значением ИКД менингиом, клеточной плотностью и значением индекса Ki67 использован коэффициент Спирмена. Порог значимости p выбран равным 0,05.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутского государственного медицинского университета».

Результаты

При анализе степени злокачественности менингиом в большинстве случаев выявлялись ме-

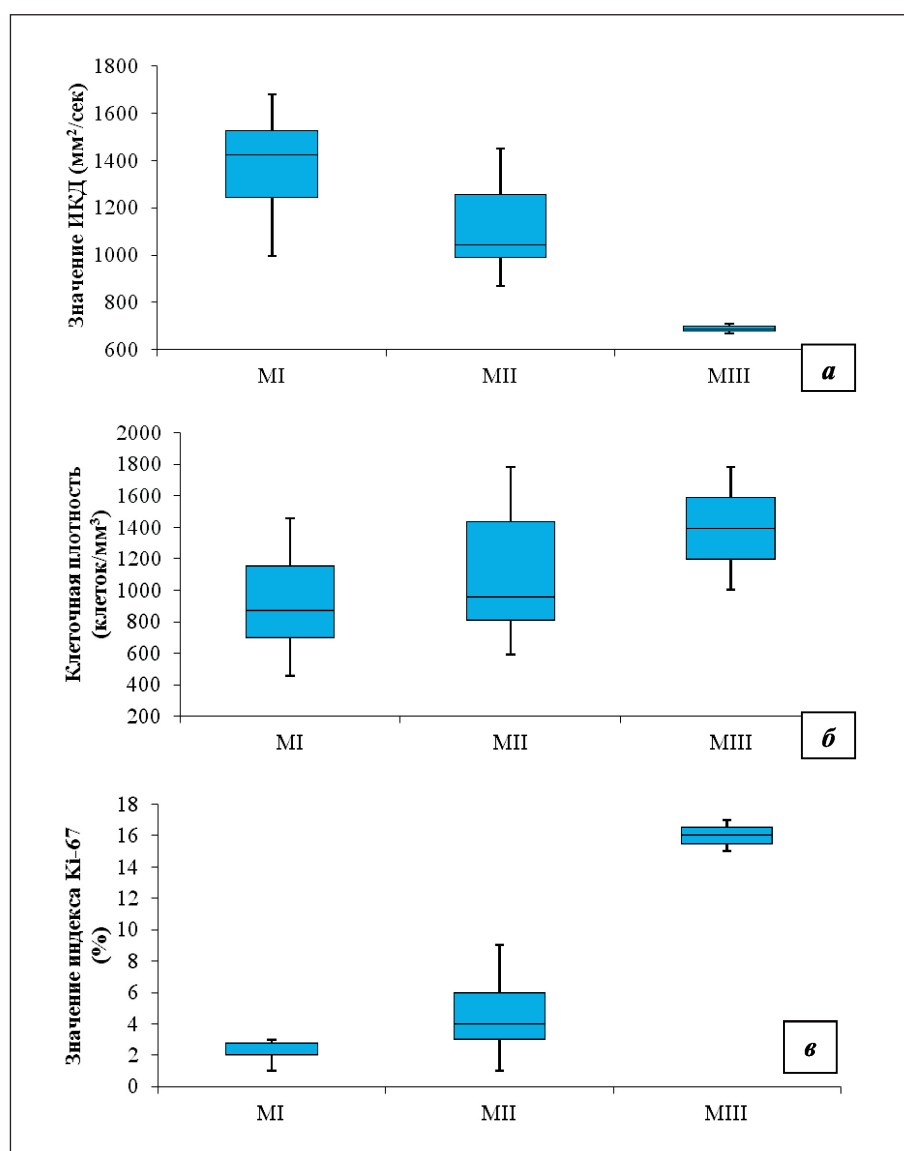


Рис. 2. Сравнение средних значений ($M \pm SD$) ИКД, клеточной плотности и индекса пролиферативной активности Ki67 в менингиомах различной степени злокачественности: а – сравнение ИКД между менингиомами МI/МII ($p=0,633$), МI/МIII ($p=0,008$) и МII/МIII ($p=0,012$); б – сравнение клеточной плотности между менингиомами МI/МII ($p=0,834$), МI/МIII ($p=0,766$) и МII/МIII ($p=0,684$); в – сравнение индекса Ki67 между менингиомами МI/МII ($p=0,501$), МI/МIII ($p=0,002$) и МII/МIII ($p=0,007$)

нингиомы I степени (типические, МI) и II степени злокачественности (атипические, МII) – у 37,8 % и 56,7 % пациентов соответственно. Злокачественные формы менингиом (анapластические, МIII) верифицированы у 5,5 % пациентов.

Среднее значение ИКД для менингиом МI составило $1375,5 \pm 197,5$ мм²/с; ИКД для менингиом МII и МIII – $1113,1 \pm 180$ мм²/с и $689 \pm 31,1$ мм²/с соответственно. При сравнении средних значений ИКД между менингиомами различных степеней злокачественности получены следующие результаты. Значимых различий между ИКД менингиом МI и МII получено не было ($p=0,633$). Тем не менее значимые различия между средними значениями ИКД получены при сравнении менингиом МI и МIII ($p=0,008$) и менингиом МII и МIII ($p=0,012$) (рис. 2а). Клеточная плотность менингиом раз-

личной степени злокачественности варьировала от 457 до 1785 клеток/мм³, среднее значение составило $1052,1 \pm 358,4$ клеток/мм³. Значимых различий между клеточной плотностью менингиом не выявлено (МI/МII, МII/МIII и МI/МIII – $p=0,834$, $p=0,684$ и $p=0,766$ соответственно) (рис. 2б). Индекс пролиферативной активности менингиом Ki67 также варьировал в широких пределах – от 1 до 17 %, среднее значение – $4,2 \pm 3,4$ %. Значимые различия между значениями индекса Ki67 обнаружены при сравнении групп менингиом МI и МIII ($p=0,002$), МII и МIII ($p=0,007$) (рис. 2в).

Анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД и клеточной плотностью всех групп менингиом показал отсутствие статистически значимой зависимости ($r=-0,09$, $p=0,244$) (рис. 3а). При оценке корреляции между ИКД и

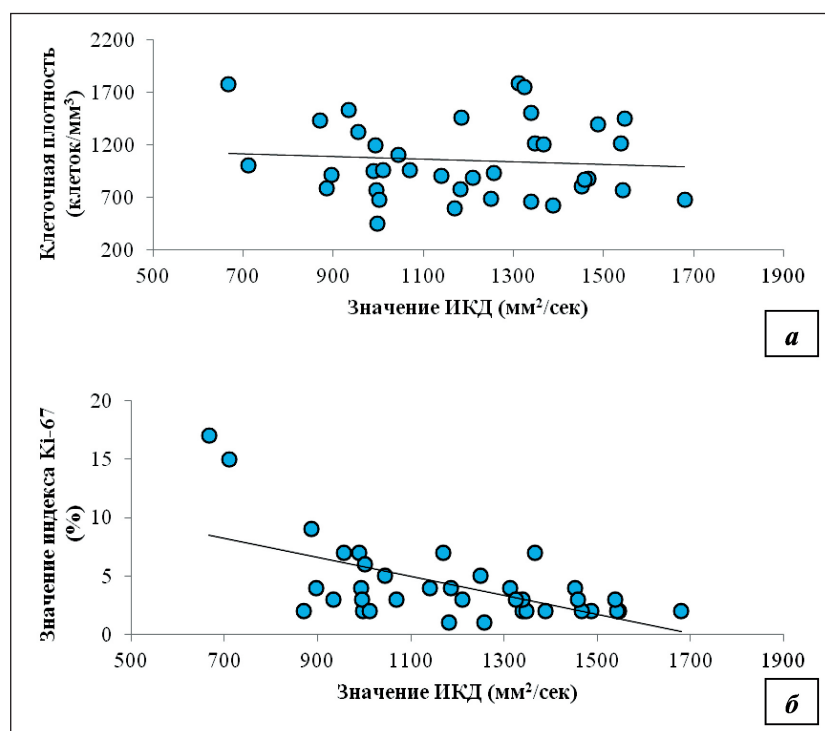


Рис. 3. Результаты анализа корреляционной зависимости для всех групп менингиом: а – между значениями ИКД и клеточной плотностью ($r=-0,09$, $p=0,244$); б – между значениями ИКД и индексом пролиферативной активности Ki67 ($r=-0,699$, $p=0,001$)

значениями индекса пролиферативной активности Ki67, отмечена выраженная корреляционная зависимость ($r=-0,699$, $p=0,001$) (рис. 3б). Данные анализа корреляционной зависимости между указанными параметрами для каждой группы менингиом представлены в таблице.

Таблица

Внутригрупповой анализ корреляционной зависимости между значениями ИКД, клеточной плотностью и Ki67

Параметр	Менингиомы МI	
	Клеточная плотность	Индекс Ki67
ИКД	$r = 0,361$, $p = 0,617$	$r = -0,02$, $p = 0,003$
Менингиомы МII		
ИКД	$r = -0,177$, $p = 0,743$	$r = -0,14$, $p = 0,0015$
Менингиомы МIII		
ИКД	$r = 0,217$, $p = 0,554$	$r = -0,35$, $p = 0,077$

Обсуждение

Опубликованы результаты ряда исследований, посвященных применению ДВ МРТ в дифференциальной диагностике менингиом головного мозга, которые трактуются неоднозначно [17–22]. В работе Sanverdi et al. [17] проанализированы данные по 177 менингиомам головного мозга, и значимых различий между ИКД менингиом МI, МII и МIII типов не отмечено. Аналогичные результаты получены в исследовании Pavlisa et al. [20]. С другой стороны, Накуйемез et al. [18] установлено, что среднее значение ИКД менингиом МI значимо выше ИКД менингиом МII/МIII (1170 и 750 мм²/сек

соответственно). Эти данные подтверждаются другими авторами [19, 21].

При анализе мировой литературы нами обнаружено лишь 3 сообщения, посвященных исследованию корреляционной зависимости ИКД и патоморфологических характеристик менингиом (количество клеток и индекс пролиферативной активности Ki67). Tang et al. [21] отмечают значимую корреляцию между значениями ИКД и индексом Ki67 как в группе менингиом МI, так и в группах менингиом МII и МIII. Ginat et al. достоверной корреляции между ИКД и индексом Ki67 для менингиом МIII не выявлено [22]. Fatima et al. [27] также не отметили достоверной корреляции между значениями ИКД и Ki67. С другой стороны, авторы выявили достоверную обратную корреляционную зависимость между ИКД и клеточной плотностью менингиом [27]. Неоднозначность результатов в указанных исследованиях можно объяснить различными подходами к методике подсчета ИКД по данным ДВИ, а также отсутствием градации по степеням злокачественности менингиом в некоторых наблюдениях.

В целом, полученные нами результаты согласуются с данными мировой литературы. Средние значения ИКД и индекс пролиферативной активности Ki67 менингиом МI и МIII, а также МII и МIII имеют значимые различия. В нашем наблюдении также отмечается статистически значимая корреляционная зависимость между значениями ИКД и индексом Ki67. По нашему мнению, данная зависимость позволяет предположить, что ИКД

косвенно отражает патоморфологические изменения в ткани менингиомы.

Основным вопросом настоящего исследования является оценка эффективности ДВ МРТ с вычислением ИКД, в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что значение ИКД менее 750 мм²/сек позволяет отличать типические и атипические формы менингиом от анапластических. Tang et al. [21] в качестве порогового значения ИКД для дифференциальной диагностики менингиом МI и МII от МIII получили значение, равное 850 мм²/сек.

Безусловно, представленное исследование не лишено недостатков. Так, наблюдение имело лишь ретроспективный характер, в серию включено небольшое количество пациентов и с малым коли-

чеством анапластических (МIII) форм менингиом. Для повышения достоверности получаемых результатов требуется проведение мультицентровых исследований, на большем количестве пациентов, с комплексным анализом данных для всех типов менингиом.

Заключение

Проведенное исследование показало, что значения ИКД и индекс пролиферативной активности Ki67 для некоторых форм менингиом имеют значимые различия. Кроме того, имеется корреляционная зависимость между значениями ИКД и Ki67. Методика ДВ МРТ с подсчетом ИКД может быть использована в качестве дополнительного неинвазивного метода дифференциальной диагностики степени злокачественности менингиом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kalinin A.A., Shashkov K.V. Diffusion-weighted magnetic resonance tomography in the diagnosis of intervertebral disk degeneration. *Biomedical Engineering*. 2016; 50 (4): 253–256.
2. Schnapauß D., Zeile M., Niederhagen M.B., Fleige B., Tunni P.U., Hamm B., Dudeck O. Diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging for the assessment of tumor cellularity in patients with soft-tissue sarcomas. *J Magn Reson Imaging*. 2009; 29 (6): 1355–1359. doi: 10.1002/jmri.21755.
3. Subhawong T.K., Durand D.J., Thawait G.K., Jacobs M.A., Fayad L.M. Characterization of soft tissue masses: can quantitative diffusion weighted imaging reliably distinguish cysts from solid masses? *Skeletal Radiol*. 2013; 42 (11): 1583–1592. doi: 10.1007/s00256-013-1703-7.
4. Sasaki M., Eida S., Sumi M., Nakamura T. Apparent diffusion coefficient for sinonasal diseases: differentiation of benign and malignant lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Dec; 32 (11): 2154–9. doi: 10.3174/ajnr.A2675.
5. Eida S., Sumi M., Sakihama N. Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 28 (1): 116–121.
6. Driessen J.P., Caldas-Magalhaes J., Janssen L.M., Pameijer F.A., Kooij N., Terhaard C.H., Grolman W., Philippens M.E. Diffusion-weighted MR imaging in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: association between apparent diffusion coefficient and histologic findings. *Radiology*. 2014; 272 (2): 456–463. doi: 10.1148/radiol.14131173.
7. Surov A., Ryl I., Bartel-Friedrich S., Wienke A., Kösling S. Diffusion weighted imaging of nasopharyngeal adenoid hypertrophy. *Acta Radiol*. 2015; 56 (5): 587–591. doi: 10.1177/0284185114534107.
8. Ikeda M., Motoori K., Hanazawa T., Nagai Y., Yamamoto S., Ueda T., Funatsu H., Ito H. Warthin tumor of the parotid gland: diagnostic value of MR imaging with histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25 (7): 1256–1262.
9. Karaman A., Durur-Subasi I., Alper F., Araz O., Subasi M., Demirci E., Karabulut N. Correlation of diffusion MRI with the Ki67 index in non-small cell lung cancer. *Radiol Oncol*. 2015; 49 (3): 250–255. doi: 10.1515/raon-2015-0032.
10. Gibbs P., Liney G.P., Pickles M.D., Zehlf B., Rodrigues G., Turnbull L.W. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 tesla. *Invest Radiol*. 2009; 44 (9): 572–576. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181b4c10e.
11. Goyal A., Sharma R., Bhalla A.S., Gamanagatti S., Seth A., Iyer V.K., Das P. Diffusion-weighted MRI in renal cell carcinoma: a surrogate marker for predicting nuclear grade and histological subtype. *Acta Radiol*. 2012; 53 (3): 349–358. doi: 10.1258/ar.2011.110415.
12. Wu X., Pertovaara H., Dastidar P., Vornanen M., Paavolainen L., Marjomäki V., Järvenpää R., Eskola H., Kellokumpu-Lehtinen P.L. ADC measurements in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: a DWI and cellularity study. *Eur J Radiol*. 2013; 82 (4): e158–e164. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.11.021.
13. Yoshikawa M.I., Ohsumi S., Sugata S., Kataoka M., Takashima S., Mochizuki T., Ikura H., Imai Y. Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. *Radiat Med*. 2008; 26 (4): 222–226. doi: 10.1007/s11604-007-0218-3.

14. Whisenant J.G., Sorace A.G., McIntyre J.O., Kang H., Sánchez V., Loveless M.E., Yankeelov T.E. Evaluating treatment response using DW-MRI and DCE-MRI in trastuzumab responsive and resistant HER2-overexpressing human breast cancer xenografts. *Transl Oncol*. 2014; 7 (6): 768–779. doi: 10.1016/j.tranon.2014.09.011.
15. Cuneo K.C., Chenevert T.L., Ben-Josef E., Feng M.U., Greenston J.K., Hussain H.K., Simeone D.M., Schipper M.J., Anderson M.A., Zalupski M.M. A pilot study of diffusion-weighted MRI in patients undergoing neoadjuvant chemoradiation for pancreatic cancer. *Transl Oncol*. 2014; 7 (5): 644–649. doi: 10.1016/j.tranon.2014.07.005.
16. Atuegwu N.C., Arlinghaus L.R., Li X., Chakravarthy A.B., Abramson V.G., Sanders M.E., Yankeelov T.E. Parameterizing the logistic model of tumor growth by DW-MRI and DCE-MRI data to predict treatment response and changes in breast cancer cellularity during neoadjuvant chemotherapy. *Transl Oncol*. 2013; 6 (3): 256–264.
17. Sanverdi S.E., Özgen B., Oguz K.K., Mut M., Dolgun A., Soylemezoglu F., Cila A. Is diffusion-weighted imaging useful in grading and differentiating histopathological subtypes of meningiomas? *Eur J Radiol*. 2012; 81 (9): 2389–2395. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.06.031.
18. Hakyemez B., Yildirim N., Gokalp G., Erdogan C., Parlak M. The contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas. *Neuroradiology*. 2006; 48 (8): 513–520.
19. Nagar V.A., Ye J.R., Ng W.H., Chan Y.H., Hui F., Lee C.K., Lim C.C. Diffusion-weighted MR imaging: diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29 (6): 1147–1152. doi: 10.3174/ajnr.A0996.
20. Pavlisa G., Rados M., Pazanin L., Padovan R.S., Ozretic D., Pavlisa G. Characteristics of typical and atypical meningiomas on ADC maps with respect to schwannomas. *Clin Imaging*. 2008; 32 (1): 22–27.
21. Tang Y., Dundamadappa S.K., Thangasamy S., Flood T., Moser R., Smith T., Cauley T., Takhtani D. Correlation of apparent diffusion coefficient with Ki67 proliferation index in grading meningioma. *Am J Roentgenol*. 2014; 202 (6): 1303–1308. doi: 10.2214/AJR.13.11637.
22. Ginat D.T., Mangla R., Yeaney G., Wang H.Z. Correlation of diffusion and perfusion MRI with Ki67 in high-grade meningiomas. *Am J Roentgenol*. 2010; 195 (6): 1391–1395. doi: 10.2214/AJR.10.4531.
23. Бывальцев В.А., Сороковилов В.А., Степанов И.А., Антупина С.И. Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика менингиом. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2016; 110 (4): 187–194.
24. Roser F., Samii M., Ostertag H., Bellinzona M. The Ki67 proliferation antigen in meningiomas. Experience in 600 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004; 146 (1): 37–44.
25. Yue Q., Shibata Y., Isobe T., Anno I., Kawamura H., Gong Q.Y., Matsumura A. Absolute choline concentration measured by quantitative proton MR spectroscopy correlates with cell density in meningioma. *Neuroradiology*. 2009; 51 (1): 61–67. doi: 10.1007/s00234-008-0461-z.
26. Altman D.G. *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman & Hall/CRC. 1999; 611.
27. Fatima Z., Motosugi U., Waqar A.B., Hori M., Ishigame K., Oishi N., Onodera T., Yagi K., Katoh R., Araki T. Associations among q-space MRI, diffusion-weighted MRI and histopathological parameters in meningiomas. *Eur Radiol*. 2013; 23 (8): 2258–63. doi: 10.1007/s00330-013-2823-0.

Поступила 16.02.17
Принята в печать 3.04.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бывальцев Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий курсом нейрохирургии, Иркутский государственный медицинский университет; главный нейрохирург, «ОАО РЖД»; руководитель центра нейрохирургии, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский»; заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (г. Иркутск, Россия). E-mail: byval75vadim@yandex.ru. SPIN-код: 5996-6477.

Степанов Иван Андреевич, аспирант курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета (г. Иркутск, Россия). E-mail: edmoilers@mail.ru. SPIN-код: 5485-6316.

Кичигин Александр Иванович, аспирант курса нейрохирургии, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). E-mail: sam@211.ru. SPIN-код: 6896-8385

Антипина Светлана Львовна, врач-патологоанатом, Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский (г. Иркутск, Россия). E-mail: antipina-sl@yandex.ru.

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

DIFFUSION-WEIGHTED MRI IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BRAIN MENINGIOMAS

V.A. Byvaltsev^{1,2,3,4}, I.A. Stepanov¹, A.I. Kichigin¹, S.L. Antipina²

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia¹

1, Krasnogo Vosstaniya str., 664003-Irkutsk, Russia.

E-mail: byval75vadim@yandex.ru¹

Railway Clinical Hospital Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., Irkutsk, Russia²

10, Botkina str., 664082-Irkutsk, Russia²

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia³

16, Bortsov Revolutsii str., 640031-Irkutsk, Russia³

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia⁴

100. microdistrict Yubileiniy, 664049-Irkutsk, Russia⁴

Abstract

Methods of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW MRI) provides information on the microstructural state of various tissues and organs. Also, a diffusion-weighted image (DWI) obtained using DW MRI applied to the differential diagnosis of benign and malignant tumors. **Purpose** – to compare the values obtained ADC meningiomas with cell density and proliferative activity index Ki67 tumor. **Material and methods.** The study included DW MRI program with 37 patients for brain meningiomas. ADC was calculated on DWI with a maximum diameter of meningioma, in the area of interest have not been included cystic and necrotic areas of the tumor. When meningiomas morphological study assessed the degree of malignancy according to WHO classification, the index of Ki67 proliferative activity and cell density in tumor tissue. **Results.** In most typical cases detected (MI) and atypical (MII) meningiomas – at 37.8 % and 56.7 % of patients, respectively. Anaplastic (MIII) meningioma verified in 5.5 % of patients. The average value for meningiomas ADC MI was $1375.5 \pm 197.5 \text{ mm}^2/\text{s}$. ADC for meningiomas MII and MIII costavili $1113.1 \pm 180 \text{ mm}^2/\text{sec}$ and $689 \pm 31.1 \text{ mm}^2/\text{s}$, respectively. Statistically significant differences between the mean values obtained by comparing ADC meningiomas MI and MIII ($p=0.008$) and meningiomas MII and MIII ($p=0.012$). No significant differences between the cell density was not detected meningiomas ($p=0.834$, $p=0.684$ $p=0.766$ respectively for the MI/MII, MII/MIII and MI/MIII). Statistically significant differences between the values of Ki67 index were found when comparing the groups meningiomas MI and MIII ($p=0.002$) and MII and MIII ($p=0.007$). ADC between index values and proliferative activity of Ki67, expressed marked correlation ($r=-0.699$, $p=0.001$). **Conclusion.** DW MRI and ADC maps can be used as an additional non-invasive method of differential diagnosis brain meningioma gradation.

Key words: meningioma, diffusion weighted MRI, apparent diffusion coefficient, diffusion weighted image, cell density, proliferative activity index Ki67.

REFERENCES

1. Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kalinin A.A., Shashkov K.V. Diffusion-weighted magnetic resonance tomography in the diagnosis of intervertebral disk degeneration. Biomedical Engineering. 2016; 50 (4): 253–256.

2. Schnapauff D., Zeile M., Niederhagen M.B., Fleige B., Tunn P.U., Hamm B., Dudeck O. Diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging for the assessment of tumor cellularity in patients with soft-tissue sarcomas. J Magn Reson Imaging. 2009; 29 (6): 1355–1359. doi: 10.1002/jmri.21755.

3. Subhawong T.K., Durand D.J., Thawait G.K., Jacobs M.A., Fayad L.M. Characterization of soft tissue masses: can quantitative diffusion weighted imaging reliably distinguish cysts from solid masses? *Skeletal Radiol.* 2013; 42 (11): 1583–1592. doi: 10.1007/s00256-013-1703-7.
4. Sasaki M., Eida S., Sumi M., Nakamura T. Apparent diffusion coefficient for sinonasal diseases: differentiation of benign and malignant lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Dec; 32 (11): 2154–9. doi: 10.3174/ajnr.A2675.
5. Eida S., Sumi M., Sakihama N. Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 28 (1): 116–121.
6. Driessen J.P., Caldas-Magalhaes J., Janssen L.M., Pameijer F.A., Kooij N., Terhaard C.H., Grolman W., Philipps M.E. Diffusion-weighted MR imaging in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma: association between apparent diffusion coefficient and histologic findings. *Radiology.* 2014; 272 (2): 456–463. doi: 10.1148/radiol.14131173.
7. Surov A., Ryl I., Bartel-Friedrich S., Wienke A., Kösling S. Diffusion weighted imaging of nasopharyngeal adenoid hypertrophy. *Acta Radiol.* 2015; 56 (5): 587–591. doi: 10.1177/0284185114534107.
8. Ikeda M., Motoori K., Hanazawa T., Nagai Y., Yamamoto S., Ueda T., Funatsu H., Ito H. Warthin tumor of the parotid gland: diagnostic value of MR imaging with histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25 (7): 1256–1262.
9. Karaman A., Durur-Subasi I., Alper F., Araz O., Subasi M., Demirci E., Karabulut N. Correlation of diffusion MRI with the Ki67 index in non-small cell lung cancer. *Radiol Oncol.* 2015; 49 (3): 250–255. doi: 10.1515/raon-2015-0032.
10. Gibbs P., Liney G.P., Pickles M.D., Zelfhof B., Rodrigues G., Turnbull L.W. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 tesla. *Invest Radiol.* 2009; 44 (9): 572–576. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181b4c10e.
11. Goyal A., Sharma R., Bhalla A.S., Gamanagatti S., Seth A., Iyer V.K., Das P. Diffusion-weighted MRI in renal carcinoma: a surrogate marker for predicting nuclear grade and histological subtype. *Acta Radiol.* 2012; 53 (3): 349–358. doi: 10.1258/ar.2011.110415.
12. Wu X., Pertovaara H., Dastidar P., Vornanen M., Paavola L., Marjomäki V., Järvenpää R., Eskola H., Kellokumpu-Lehtinen P.L. ADC measurements in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: a DWI and cellularity study. *Eur J Radiol.* 2013; 82 (4): e158–e164. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.11.021.
13. Yoshikawa M.I., Ohsumi S., Sugata S., Kataoka M., Takashima S., Mochizuki T., Ikura H., Imai Y. Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. *Radiat Med.* 2008; 26 (4): 222–226. doi: 10.1007/s11604-007-0218-3.
14. Whisenant J.G., Sorace A.G., McIntyre J.O., Kang H., Sánchez V., Loveless M.E., Yankeelov T.E. Evaluating treatment response using DW-MRI and DCE-MRI in trastuzumab responsive and resistant HER2-overexpressing human breast cancer xenografts. *Transl Oncol.* 2014; 7 (6): 768–779. doi: 10.1016/j.tranon.2014.09.011.
15. Cuneo K.C., Chenevert T.L., Ben-Josef E., Feng M.U., Greenston J.K., Hussain H.K., Simeone D.M., Schipper M.J., Anderson M.A., Zalupski M.M. A pilot study of diffusion-weighted MRI in patients undergoing neoadjuvant chemoradiation for pancreatic cancer. *Transl Oncol.* 2014; 7 (5): 644–649. doi: 10.1016/j.tranon.2014.07.005.
16. Atuegwu N.C., Arlinghaus L.R., Li X., Chakravarthy A.B., Abramson V.G., Sanders M.E., Yankeelov T.E. Parameterizing the logistic model of tumor growth by DW-MRI and DCE-MRI data to predict treatment response and changes in breast cancer cellularity during neoadjuvant chemotherapy. *Transl Oncol.* 2013; 6 (3): 256–264.
17. Sanverdi S.E., Özgen B., Oğuz K.K., Mut M., Dolgun A., Soylemezoglu F., Cila A. Is diffusion-weighted imaging useful in grading and differentiating histopathological subtypes of meningiomas? *Eur J Radiol.* 2012; 81 (9): 2389–2395. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.06.031.
18. Hakyemez B., Yildirim N., Gokalp G., Erdogan C., Parlak M. The contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas. *Neuroradiology.* 2006; 48 (8): 513–520.
19. Nagar V.A., Ye J.R., Ng W.H., Chan Y.H., Hui F., Lee C.K., Lim C.C. Diffusion-weighted MR imaging: diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29 (6): 1147–1152. doi: 10.3174/ajnr.A0996.
20. Pavlisa G., Rados M., Pazanin L., Padovan R.S., Ozretic D., Pavlisa G. Characteristics of typical and atypical meningiomas on ADC maps with respect to schwannomas. *Clin Imaging.* 2008; 32 (1): 22–27.
21. Tang Y., Dundamadappa S.K., Thangasamy S., Flood T., Moser R., Smith T., Cauley T., Takhtani D. Correlation of apparent diffusion coefficient with Ki67 proliferation index in grading meningioma. *Am J Roentgenol.* 2014; 202 (6): 1303–1308. doi: 10.2214/AJR.13.11637.
22. Ginat D.T., Mangla R., Yeaney G., Wang H.Z. Correlation of diffusion and perfusion MRI with Ki67 in high-grade meningiomas. *Am J Roentgenol.* 2010; 195 (6): 1391–1395. doi: 10.2214/AJR.10.4531.
23. Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Stepanov I.A., Antipina S.L. Histological and immunohistochemical characteristics of meningiomas. *Bull VSNC SO RAMN.* 2016; 110 (4): 187–194. [in Russian]
24. Roser F., Samii M., Ostertag H., Bellinzona M. The Ki67 proliferation antigen in meningiomas. Experience in 600 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146 (1): 37–44.
25. Yue Q., Shibata Y., Isobe T., Anno I., Kawamura H., Gong Q.Y., Matsumura A. Absolute choline concentration measured by quantitative proton MR spectroscopy correlates with cell density in meningioma. *Neuroradiology.* 2009; 51 (1): 61–67. doi: 10.1007/s00234-008-0461-z.
26. Altman D.G. *Practical Statistics for Medical Research.* Chapman & Hall/CRC. 1999; 611.
27. Fatima Z., Motosugi U., Waqar A.B., Hori M., Ishigame K., Oishi N., Onodera T., Yagi K., Katoh R., Araki T. Associations among q-space MRI, diffusion-weighted MRI and histopathological parameters in meningiomas. *Eur Radiol.* 2013; 23 (8): 2258–63. doi: 10.1007/s00330-013-2823-0.

Received 16.02.17
Accepted 3.04.17

ABOUT THE AUTHORS

Byvaltsev Vadim A., MD, DSc, Head of the course of neurosurgery, Irkutsk State Medical University; Chief neurosurgeon of the Russian Railways; Head of Neurosurgery Center MSH «Road Clinical Hospital Art. Irkutsk-Passenger»; Head of the scientific and clinical department of neurosurgery of the Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Professor of the Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: byval75vadim@yandex.ru. SPIN-code: 5996-6477.

Stepanov Ivan A., post-graduate course of neurosurgery, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: edmoilers@mail.ru. SPIN-code: 5485-6316.

Kichigin Alexander I., post-graduate student of the course of neurosurgery, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: sam@211.ru. SPIN-code: 6896-8385.

Antipina Svetlana L., pathologist, Hospital Road Art. Irkutsk-Passenger (Irkutsk, Russia). E-mail: antipina-sl@yandex.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-27-32

УДК: 616.65-006.66-091.811-033.2:611-018.98:575.113

Для цитирования: Безгодова Н.В., Вторушин С.В., Завьялова М.В. Связь экспрессии белков ERG и PBOV1 с лимфогенным метастазированием и морфологическими характеристиками ацинарной аденокарциномы предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 27–32. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-27-32.

For citation: Bezgodova N. V., Vtorushin S. V., Zavyalova M. V. Relationship between the expression of ERG/PBOV1 proteins and lymph node metastasis and morphological characteristics of acinar adenocarcinoma of the prostate. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 27–32. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-27-32.

СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ ERG И PBOV1 С ЛИМФОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ АЦИНАРНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В. Безгодова¹, С.В. Вторушин^{1,2}, М.В. Завьялова^{1,2}

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

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: natalia.bezgodova@mail¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

При исследовании рака предстательной железы (РПЖ) уделяется большое внимание изучению специфических молекулярных характеристик опухоли, одними из которых являются белки генов слияния. Установлено, что TMPRSS2-ERG – наиболее часто перестраиваемые гены слияния при РПЖ. Слияние между TMPRSS2 и генами семейства транскрипционных факторов ERG и ETV1, принимающими участие в процессах роста, дифференцировки, трансформации клеток, обнаруживается при раке предстательной железы. В процессе канцерогенеза возникает утрата промотора аллели TMPRSS2 с присоединением его к одной из аллелей ERG, в результате чего происходит гиперэкспрессия членов семейства транскрипции ETS в злокачественных клетках и прогрессирование опухоли. PBOV1 (prostate and breast cancer over-expressed) является онкогеном и способствует пролиферации опухолевых клеток путем ингибирования клеточного цикла и повышения уровня циклина D1. Показано, что экспрессия гена PBOV1 регулируется андрогенами через факторы транскрипции FOXA-1 и FOXA-2 и участвует в органогенезе у эмбриона, контролирует деление стволовых клеток у взрослых и играет роль в развитии некоторых видов злокачественных новообразований. **Цель исследования** – изучить экспрессионные характеристики белков ERG и PBOV1 в ацинарной аденокарциноме предстательной железы и оценить их взаимосвязь с морфологическими характеристиками и параметрами лимфогенного метастазирования. **Материал и методы.** Морфологическому исследованию подвергался операционный материал от 85 больных РПЖ T₁₋₃N₀₋₃M₀ стадии, получивших хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии, в отделении урологии клиник СибГМУ с 2010 по 2013 г. Изготовление гистологических препаратов по стандартной методике. Оценивались гистологический тип опухоли по классификации ВОЗ (2016), дифференцировка опухоли по шкале Глисона, наличие фоновой патологии (фокусов ПИН). Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. В опухоли методом Histo-score оценивалась экспрессия ERG (Clone, EP 111), PBOV1 (Polyclonal). Оценку пролиферативной активности оценивали по уровню ядерного окрашивания Ki67 (Clone, SP6). Обработка данных выполнялась с использованием программы «Statistica 10.0». **Результаты.** При изучении ERG и PBOV1 белков в ацинарной аденокарциноме было выявлено, что высокий уровень экспрессии данных маркеров сопряжен со степенью дифференцировки опухоли по шкале Глисона (сумма баллов выше 6) и с поражением метастазами регионарных лимфатических узлов. Степень выраженности воспалительной инфильтрации в опухоли не была сопряжена с частотой лимфогенной диссеминации. Однако нами было обнаружено, что наличие феномена ретракции стромы в ацинарных опухолевых структурах было сопряжено с большей частотой поражения регионарных лимфатических узлов. Уровень экспрессии PBOV1 в опухолевых клетках коррелирует с показателем пролиферативной активности и значимо сопряжен с инвазией опухоли в семенные пузырьки.

Заключение. Проведенное исследование показало взаимосвязь опухолевых белков ERG и PBOV1 с морфологическими характеристиками ацинарной аденокарциномы предстательной железы, а также с частотой лимфогенного метастазирования, что свидетельствует о прогностической значимости данных маркеров.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ERG и PBOV1, лимфогенное метастазирование, прогноз.

«Золотым стандартом» в диагностике РПЖ является морфологическое исследование, включающее оценку опухолевой ткани по шкале Глисона. Степень дифференцировки опухоли тем ниже, чем выше сумма баллов в оцениваемых фрагментах ткани предстательной железы, что само по себе негативно характеризует злокачественный процесс. Кроме того, корреляция высоких баллов по Глисону >7 с высоким уровнем ПСА, экстракапсулярным распространением опухоли и инвазией в семенные пузырьки является показателями неблагоприятного прогноза, позволяющими оценивать риск прогрессии и биохимического рецидива при первично-локализованном РПЖ [1]. Однако не всегда морфологическое исследование фрагментов опухоли позволяет дать полную оценку злокачественному процессу и тем более предсказать дальнейшее его течение. Данное обстоятельство обусловлено гетерогенностью морфологического строения опухоли и субъективной оценкой степени дифференцировки. Таким образом, недостаточная информативность клинических и морфологических параметров требует изучения молекулярно-биологических факторов прогноза [2]. В настоящее время при исследовании рака предстательной железы уделяется большое внимание изучению специфических молекулярных паттернов опухоли, одними из которых являются гены слияния.

Установлено, что TMPRSS2-ERG – это наиболее часто перестраиваемые гены слияния при РПЖ [3]. TMPRSS2 является андроген-регулируемой трансмембранной сериновой протеазой II типа, экспрессирующейся в простате. Слияние между TMPRSS2 и генами семейства транскрипционных факторов ERG и ETV1, принимающих участие в процессах роста, дифференцировки, трансформации клеток, обнаруживается при раке предстательной железы [3]. Прогрессирование опухолевого процесса осуществляется путем утраты промотора аллели TMPRSS2, с присоединением его к одной из аллелей ERG, в результате чего происходят гиперэкспрессия членов семейства транскрипции ETS в злокачественных клетках и прогрессирование опухоли [4]. Показано, что данное слияние генов происходит у 42 % больных РПЖ и у 20 % пациентов с интраэпителиальной неоплазией и не наблюдается при доброкачественной гиперплазии. Имеющиеся немногочисленные данные свидетельствуют о связи TMPRSS2-ERG с развитием биохимического рецидива и наступлением летального исхода [5, 6].

RASSF1 – ген-супрессор опухоли, кодирует белки RASSF1A и RASSF1C [7, 8]. Показано, что

чем больше метилирование промотора данного гена, тем агрессивнее злокачественная опухоль. Обнаружено, что процесс метилирования данного гена значимо выше в карциномах с суммой баллов по шкале Глисона 7–10 в сравнении с более дифференцированными опухолями (4–6 баллов по шкале Глисона) [8]. Однако специфичность данного слияния является относительной, поскольку метилирование гена происходит и при доброкачественной гиперплазии железы. По данным литературы, в аденокарциноме это наблюдается в 75 %, при доброкачественной гиперплазии – лишь в 20 % наблюдений [9]. Ряд авторов указывает, что оценка наличия метилирования гена RASSF1 может быть использована в клинической практике при раннем выявлении рака предстательной железы и в оценке потенциального прогрессирования опухолевого процесса у пациентов с РПЖ [8].

PBOV1 – prostate and breast cancer overexpressed 1. Впервые был описан G. An et al. [10], которые обнаружили его повышенную экспрессию при раке предстательной железы, карциномах молочной железы и мочевого пузыря. Указанный ген возник de novo из некодируемой части генома в процессе серий мутаций. В исследовании T. Pan et al. получены данные о повышенной экспрессии данного гена в клетках рака простаты и в его метастазах, в то время как в нормальной ткани железы и при доброкачественной гиперплазии простаты гиперэкспрессия не обнаруживалась. Доказано, что этот ген является онкогеном и способствует пролиферации опухолевых клеток путем ингибирования клеточного цикла и повышения уровня циклина D1 [11]. Показано, что экспрессия гена PBOV1 регулируется андрогенами через факторы транскрипции FOXA-1 и FOXA-2. Также возможна активация экспрессии гена через сигнальный путь «Hedgehog signaling», и уровень PBOV1 коррелирует с уровнем белка sonic hedgehog – протеин кодируется геном SHH и участвует в органогенезе у эмбриона, контролирует деление стволовых клеток у взрослых и играет роль в развитии некоторых видов рака [12]. Однако роль данного белка в отношении клинического прогноза заболевания остается недостаточно ясной.

Таким образом, исследование экспрессии белков генов слияния у больных РПЖ является крайне актуальным, поскольку данные молекулярно-биологические маркеры имеют не только диагностическую ценность благодаря их относительно высокой опухолевой специфичности, но и могут иметь связь с прогнозом заболевания.

Таблица 1

Показатели экспрессии ERG и PBOV1 в клетках ацинарной аденокарциномы предстательной железы в зависимости от степени дифференцировки по шкале Глисона

Исследуемый маркер	Степень дифференцировки рака предстательной железы по шкале Глисона		p
	Сумма баллов по Глисона до 7	Сумма баллов по Глисона 7–10	
ERG	51,2 ± 1,73	86,2 ± 2,3	0,006
PBOV1	60,3 ± 8,59	97,5 ± 8,7	0,007

Кроме того, данные, приведенные в литературе, неоднозначны и противоречивы, что требует глубокого анализа взаимосвязи экспрессионных характеристик данных маркеров с опухолевой прогрессией и степенью дифференцировки РПЖ по шкале Глисона.

Цель исследования – изучить экспрессионные характеристики белков ERG и PBOV1 в ацинарной аденокарциноме предстательной железы и оценить их взаимосвязь с морфологическими характеристиками и параметрами лимфогенного метастазирования.

Материал и методы

Морфологическому исследованию подвергался операционный материал от 85 больных раком предстательной железы стадии T₁₋₃N₀₋₃M₀, получивших хирургическое лечение в отделении урологии клиник СибГМУ с 2010 по 2013 г. Всем пациентам было выполнено оперативное вмешательство в объеме радикальной простатэктомии. Изготовление гистологических препаратов по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа «Carl Zeiss Axio Scope A1». Оценивались гистологический тип опухоли по классификации ВОЗ (2016), дифференцировка опухоли по шкале Глисона, наличие фоновой патологии (простатической интраэпителиальной неоплазии – PIN), в строме опухоли оценивалась степень выраженности воспалительной инфильтрации. Все удаленные лимфатические узлы изучались на предмет метастатического поражения. Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. В опухоли методом «Histo-score» оценивалась экспрессия ERG (Clone, EP 111), PBOV1 (Polyclonal). Оценку пролиферативной активности оценивали по уровню ядерного окрашивания Ki67 (Clone, SP6). Процент опухолевых клеток с позитивной экспрессией изучаемых маркеров рассчитывался в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении ×400. Обработка данных выполнялась с использованием программы «Statistica 10.0». 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

В результате проведенного исследования было выявлено, что уровень экспрессии изучаемых мар-

керов (ERG и PBOV1) в опухолевой ткани значимо отличался в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы по шкале Глисона. Так, наибольшие уровни экспрессии данных белков обнаруживались при низкой степени дифференцировки опухоли по Глисона (табл. 1).

Ядерная экспрессия белка ERG наблюдалась только в клетках опухоли и фокусах PIN высокой степени и коррелировала со степенью дифференцировки опухоли по шкале Глисона, но не была связана с уровнем пролиферативной активности опухоли, оцененной по ядерному окрашиванию к Ki67 ($p = 0,5$). Напротив, исследование в опухоли протеина PBOV1 показало, что уровень экспрессии данного белка в опухолевых клетках коррелирует с показателем высокой пролиферативной активности (уровень Ki67 более 37 %; $p = 0,006$) и значимо сопряжен с инвазией опухоли в семенные пузырьки ($\chi^2 = 7,5$; $p = 0,007$).

При морфологическом исследовании удаленных регионарных лимфатических узлов метастатическое поражение было выявлено у 30 пациентов (35 %). Частота лимфогенного метастазирования у данных пациентов была сопряжена с такими клинично-морфологическими прогностическими факторами, как степень дифференцировки опухоли по Глисона ($\chi^2 = 8,6$; $p = 0,03$), и вовлечением семенных пузырьков в опухолевый процесс ($\chi^2 = 12,83$; $p = 0,04$). Степень выраженности воспалительной инфильтрации в опухоли не была сопряжена с частотой лимфогенной диссеминации ($p = 0,7$). Однако нами было обнаружено, что наличие феномена ретракции стромы в ацинарных опухолевых структурах было сопряжено с большей частотой поражения регионарных лимфатических узлов ($\chi^2 = 10,6$; $p = 0,03$). Эти результаты согласуются с данными исследования, полученными при изучении частоты лимфогенных аденокарцином прямой кишки [13].

Исследование связи частоты лимфогенной диссеминации с изучаемыми маркерами показало, что метастатическое поражение лимфатических узлов сопряжено со степенью экспрессии в опухоли данных белков (табл. 2). Различий в частоте лимфогенного метастазирования в зависимости от интенсивности окрашивания указанных белков в опухолевых клетках рака предстательной железы не было выявлено.

Таблица 2

Зависимость лимфогенного метастазирования от процента экспрессии ERG и PBOV1 в ацинарной аденокарциноме предстательной железы

Лимфогенная распространенность РПЖ		Уровень экспрессии в опухолевых клетках	
		ERG	PBOV1
1	N ₀ (n=55)	58,4 ± 17,8 % p ₁₋₂ =0,005	66,2 ± 12,3 % p ₁₋₂ =0,007
2	N ₊ (n=30)	82,5 ± 3,7 %	97,5 ± 8,7 %

Заключение

В результате проведенного исследования были выявлены особенности экспрессии опухолевых белков ERG и PBOV1, являющихся продуктами генов слияния при раке предстательной железы, и обнаружена их взаимосвязь с таким вариантом опухолевой прогрессии, как лимфогенное метастазирование. Полученные в ходе исследования результаты показали, что степень экспрессии ERG и PBOV1 в опухолевых клетках связана со снижением дифференцировки опухоли. Об этом свидетельствует выявленная закономерность высокого уровня экспрессии изучаемых маркеров в низкодифференцированных карциномах предстательной железы (сумма баллов по Глисон в опухоли 7 и более). Увеличение процента экспрессии ERG и PBOV1 в ацинарной аденокарциноме предстательной железы по мере снижения степени дифференцировки опухоли, вероятно, связано с на-

рушением баланса сигнальных путей, ответственных за дифференцировку клеток и пролиферацию. Поскольку исследуемый маркер PBOV1 коррелировал с показателем высокой пролиферативной активности, высокий уровень позитивной экспрессии ERG и PBOV1 в ацинарной аденокарциноме предстательной железы сопряжен с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Подобные изменения могут говорить о том, что гиперэкспрессия данных маркеров может быть ассоциирована с прогрессией опухоли и неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, результаты проведенного исследования отчетливо демонстрируют прогностическую значимость белков ERG и PBOV1 у больных раком предстательной железы и могут быть использованы для оценки прогноза заболевания при проведении морфологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheng L., Koch M.O., Juliar B.E., Daggy J.K., Foster R.S., Bihle R., Gardner T.A. The Combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. J. Clin. Oncol. 2005; 23 (13): 2911–2917. doi: 10.1200/JCO.2005.03.018.
2. Вторушин С.В., Безгодова Н.В., Завьялова М.В. Молекулярно-биологические факторы прогноза при раке предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 82–90. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-82-90.
3. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent gene fusions in prostate cancer. Nat. Rev. Cancer. 2008; 8 (7): 497–511. doi: 10.1038/nrc2402.
4. Mwamukonda K., Chen Y., Ravindranath L., Furusato B., Hu Y., Sterbis J., Osborn D., Rosner I., Sesterhenn I.A., McLeod D.G., Srivastava S., Petrovics G. Quantitative expression of TMPRSS2 transcript in prostate tumor cells reflects TMPRSS2-ERG fusion status. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2010; 13 (1): 47–45. doi: 10.1038/pcan.2009.28.
5. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W., Varambally S., Cao X., Tchinda J., Kuefer R., Lee C., Montie J.E., Shah R.B., Pienta K.J., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science. 2005; 310 (5748): 644–648. doi: 10.1126/science.1117679.
6. Demicheli F., Fall K., Perner S., Andrén O., Schmidt F., Setlur S.R., Hoshida Y., Mosquera J.M., Pawitan Y., Lee C., Adami H.O., Mucci L.A., Kantoff P.W., Andersson S.O., Chinnaiyan A.M., Johansson J.E., Rubin M.A. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. Oncogene. 2007; 26: 4569–4599. doi: 10.1038/sj.onc.1210237.

7. Hessels D., Schalken J.A. Urinary biomarkers for prostate cancer: a review. Asian Journal of Andrology. 2013; 15: 333–339. doi: 10.1038/aja.2013.6.
8. Liu L., Yoon J.H., Dammann R., Pfeifer G.P. Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. Oncogene. 2002; 21: 6835–6840. doi: 10.1038/sj.onc.1205814.
9. Kawamoto K., Okino S.T., Place R.F., Urakami S., Hirata H., Kikuno N., Kawakami T., Tanaka Y., Pookot D., Chen Z., Majid S., Enokida H., Nakagawa M., Dahiya R. Epigenetic modifications of RASSF1A gene through chromatin remodeling in prostate cancer. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 2541–2548. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2225.
10. An G., Ng A.Y., Meka C.S., Luo G., Bright S.P., Cazares L., Wright G.L. Jr., Veltri R.W. Cloning and characterization of UROC28, a novel gene overexpressed in prostate, breast, and bladder cancers. Cancer Res. 2000; 60 (24): 7014–7020.
11. Pan T., Wu R., Liu B., Wen H., Tu Z., Guo J., Yang J., Shen G. PBOV1 promotes prostate cancer proliferation by promoting G1/S transition. Onco Targets Ther. 2016; 9: 787–795. doi: 10.2147/OTT.S92682.
12. Samusik N., Krukovskaya L., Meln I., Shilov E., Kozlov A. PBOV1 Is a Human De Novo Gene with Tumor-Specific Expression That Is Associated with a Positive Clinical Outcome of Cancer. PLoS One. 2013; 8 (2): e56162. doi: 10.1371/journal.pone.0056162.
13. Степанов И.В., Алтыбаев С.П., Рачковский К.В., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Афанасьев С.Г. Особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия феномена ретракции в ткани опухоли при раке прямой кишки. Поволжский онкологический вестник. 2016. 5: 12–18.

Поступила 5.12.16
Принята в печать 20.03.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Безгодова Наталья Владимировна, очный аспирант кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: natalia.bezgodova@mail. SPIN-код: 6986-7752.
Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории 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.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории 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.

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

RELATIONSHIP BETWEEN THE EXPRESSION OF ERG/ PBOV1 PROTEINS AND LYMPH NODE METASTASIS AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ACINAR ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE

N.V. Bezgodova¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, M.V. Zavyalova^{1,2}

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

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

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

When examining prostate cancer, a great attention is currently paid to the study of specific molecular characteristics of the tumor. It has been found that TMPRSS2-ERG is the most common fusion gene in prostate cancer. The fusion between TMPRSS2 and ERG/ ETV1 transcription factor genes participating in the processes of growth, differentiation and transformation of cells has been described in prostate cancer. During carcinogenesis, TMPRSS2 allele loses its promoter, and one of the ERG alleles gains that promoter leading to its overexpression in these tumor cells. Prostate and breast cancer overexpressed 1 (PBOV1) promotes proliferation of tumor cells by inhibiting the cell cycle and increasing the level of cyclin D1. It has been shown that the PBOV1 gene expression is regulated by androgens through FOXA-1 and FOXA-2 transcription factors and participates in the organogenesis in the embryo, as well as it controls the division of stem cells in adults, and plays a role in the development of certain types of malignant tumors. **The purpose of the study** was to analyze the expression of ERG and PBOV1 genes in acinar prostatic adenocarcinoma and evaluate their relationship with morphological characteristics and lymph node metastases. **Material and methods.** Surgical specimens from 85 patients with stage T₁₋₃N₀₋₃M₀ prostate cancer were morphologically studied using standard techniques. All patients underwent radical prostatectomy. Histological type of the tumor was evaluated according to the 2016 WHO classification of tumors, and the tumor grade was assessed using the Gleason scoring system. Immunohistochemical examination was performed according to the standard technique. The expression of ERG (Clone, EP 111) and PBOV1 (Polyclonal) was assessed using histological scoring system. Proliferative activity was analyzed using Ki67 nuclear staining (Clone, SP6). Data analysis was performed using Statistica 10.0. **Results.** The high expression level of ERG and PBOV1 proteins was associated with tumor grading (Gleason score > 6) and lymph node metastasis. Inflammatory cell infiltration of the tumor was not associated with the frequency of lymph node dissemination. However, the presence of stromal retraction in acinar tumors was found to be associated with more frequent involvement of regional lymph nodes. The level of PBOV1 expression in tumor cells correlated with proliferative activity and associated with tumor invasion into seminal vesicles. **Conclusion.** The study showed the relationship between ERG /PBOV1 proteins and morphological characteristics of acinar adenocarcinoma of the prostate as well as the frequency of lymph node metastasis, thus indicating prognostic significance of these markers.

Key words: prostate cancer, ERG и PBOV1, lymph node metastasis, prognosis.

REFERENCES

1. Cheng L., Koch M.O., Juliar B.E., Daggy J.K., Foster R.S., Bihle R., Gardner T.A. The Combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (13): 2911–2917. doi: 10.1200/JCO.2005.03.018.
2. Vtorushin S.V., Bezgodova N.V., Zavyalova M.V. Molecular and biological prognostic factors for prostate cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16 (1): 82–90. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-82-90. [in Russian]
3. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8 (7): 497–511. doi: 10.1038/nrc2402.
4. Mwamukonda K., Chen Y., Ravindranath L., Furusato B., Hu Y., Sterbis J., Osborn D., Rosner I., Sesterhenn I.A., McLeod D.G., Srivastava S., Petrovics G. Quantitative expression of TMPRSS2 transcript in prostate tumor cells reflects TMPRSS2-ERG fusion status. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010; 13 (1): 47–45. doi: 10.1038/pcan.2009.28.

5. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W., Varambally S., Cao X., Tchinda J., Kuefer R., Lee C., Montie J.E., Shah R.B., Pienta K.J., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005; 310 (5748): 644–648. doi: 10.1126/science.1117679.
6. Demichelis F., Fall K., Perner S., Andrén O., Schmidt F., Setlur S.R., Hoshida Y., Mosquera J.M., Pawitan Y., Lee C., Adami H.O., Mucci L.A., Kantoff P.W., Andersson S.O., Chinnaiyan A.M., Johansson J.E., Rubin M.A. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene*. 2007; 26: 4569–4599. doi: 10.1038/sj.onc.1210237.
7. Hessels D., Schalken J.A. Urinary biomarkers for prostate cancer: a review. *Asian Journal of Andrology*. 2013; 15: 333–339. doi: 10.1038/aja.2013.6.
8. Liu L., Yoon J.H., Dammann R., Pfeifer G.P. Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. *Oncogene*. 2002; 21: 6835–6840. doi: 10.1038/sj.onc.1205814.
9. Kawamoto K., Okino S.T., Place R.F., Urakami S., Hirata H., Kikuno N., Kawakami T., Tanaka Y., Pookot D., Chen Z., Majid S., Enokida H., Nakagawa M., Dahiya R. Epigenetic modifications of RASSF1A gene through chromatin remodeling in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 2541–2548. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2225.
10. An G., Ng A.Y., Meka C.S., Luo G., Bright S.P., Cazares L., Wright G.L. Jr., Veltri R.W. Cloning and characterization of UROC28, a novel gene overexpressed in prostate, breast, and bladder cancers. *Cancer Res.* 2000; 60 (24): 7014–7020.
11. Pan T., Wu R., Liu B., Wen H., Tu Z., Guo J., Yang J., Shen G. PBOV1 promotes prostate cancer proliferation by promoting G1/S transition. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 787–795. doi: 10.2147/OTT.S92682.
12. Samusik N., Krukovskaya L., Meln I., Shilov E., Kozlov A. PBOV1 Is a Human De Novo Gene with Tumor-Specific Expression That Is Associated with a Positive Clinical Outcome of Cancer. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e56162. doi: 10.1371/journal.pone.0056162.
13. Stepanov I.V., Altybaev S.R., Rachkovsky K.V., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V., Afanasyev S.G. Characteristics of lymph node metastasis depending on the phenomenon of tissue retraction in rectal cancer. *Oncology bulletin of the Volga region*. 2016; 5: 12–18. [in Russian]

Received 5.12.16
Accepted 20.03.17

ABOUT THE AUTHORS

Bezgodova Natalia V., MD, postgraduate, Pathologic Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: natalia.bezgodova@mail.ru. SPIN-code: 6986-7752.

Vtorushin Sergey V., MD, DSc, Professor of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University; Senior Researcher of the Department of Pathologic Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2442-4720.

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

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Шашова Е.Е., Дорошенко А.В., Бондарь Л.Н., Слонимская Е.М., Кондакова И.В. Протеасомная и кальпаиновая протеолитические системы при различных молекулярных подтипах рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 33–39. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-33-39.

For citation: Shashova E.E., Doroshenko A.V., Bondar L.N., Slonimskaya E.M., Kondakova I.V. Proteasomal and calpain proteolysis systems in different molecular subtypes of breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 33–39. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-33-39.

ПРОТЕАСОМНАЯ И КАЛЬПАИНОВАЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Е. Шашова¹, А.В. Дорошенко¹, Л.Н.Бондарь¹, Е.М. Слонимская^{1,2},
И.В. Кондакова¹

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

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Изучены показатели кальпаиновой и протеасомной систем при различных молекулярных подтипах рака опухолей молочной железы (РМЖ). В исследование был включен операционный материал от 147 больных раком молочной железы T₁₋₃N₀₋₂M₀ стадии, не получавших неоадьювантной терапии. Выявлены изменения химотрипсинподобной активности протеасом, а также различные корреляционные взаимосвязи между показателями протеасомной и кальпаиновой систем, характерные для различных молекулярных подтипов РМЖ. Не обнаружено ярко выраженных, специфических для различных молекулярных подтипов РМЖ изменений в активности кальпаинов и в содержании субъединиц протеасом. Полученные результаты показывают, что работа протеасомной системы претерпевает изменения в зависимости от экспрессии рецепторов опухолевыми клетками, и этот аспект нуждается в дальнейшем исследовании.

Ключевые слова: молекулярные подтипы рака молочной железы, активность протеасом, активность кальпаинов, субъединичный состав протеасом.

При диагностике рака молочной железы (РМЖ) в настоящее время используются клеточные маркеры, которые характеризуют определенный молекулярный подтип опухоли, что важно для индивидуализации лекарственного лечения и прогнозирования исхода заболевания. К таким маркерам относят: экспрессию рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER-2/neu и маркер пролиферативной активности Ki67.

Одним из основных путей регуляции уровня и активности рецепторов, компонентов сигнальных путей, факторов транскрипции, участвующих в формировании РМЖ, является протеолиз, опосредуемый убиквитин-протеасомной и кальпаиновой системами. Протеасома представляет собой мультисубъединичный комплекс, состоит из каталитической сердцевины (конститутивные альфа- и бета-субъединицы), к которой присоединен определенный регуляторный комплекс, и обладает тремя основными протеоли-

тическими активностями: химотрипсинподобной (ХПА), трипсинподобной и каспазаподобной (КПА) [1]. Если к коровой части протеасом присоединяется регулятор PA28, то формируется 20S протеасома, в которой происходит расщепление коротких полипептидов. Если в роли активаторной частицы выступает 19S регуляторный комплекс, то формируется 26S протеасома, которая принимает участие в деградации основной массы клеточных белков. Также может произойти формирование модифицированных форм протеасом, благодаря замене конститутивных субъединиц на иммунные, или путем присоединения различных регуляторов, что может сопровождаться изменением активности протеасом [2].

Кальпаины представляют собой кальцийзависимые цитозольные цистеиновые протеиназы, которые не деградируют белок полностью, а лишь изменяют его структуру и выполняют частичный протеолиз [3]. Субстратами для кальпаиновой си-

стемы являются некоторые онкобелки, продукты онкосупрессоров, актин-связывающие белки [4].

В ряде исследований продемонстрировано участие убиквитин-протеасомной и кальпаиновой систем в развитии опухолей различных локализаций, причем эти изменения разнонаправленные. В частности, развитие рака эндометрия связано с повышением ХПА активности протеасом, увеличением содержания LMP2, LMP7, PA28 субъединиц и снижением экспрессии $\alpha 1a2a3a5a6a7$ субъединиц протеасом [5]. При раке щитовидной железы с метастазами в регионарные лимфоузлы, а также при раке толстой кишки с лимфогенными и гематогенными метастазами выявлено увеличение ХПА активности протеасом [6, 7]. В то же время при плоскоклеточном раке головы и шеи высокая ХПА активность протеасом является благоприятным прогностическим признаком и ассоциируется с более высокими показателями общей 2-летней выживаемости [8]. У больных эпителиальным раком яичников III стадии со сниженной активностью внутриклеточных протеаз обнаружено прогрессирование заболевания после лечения и достигнутой стабилизации [9]. У больных раком почки отмечается изменение активности кальпаинов и протеасом в опухоли после лечения эверолимусом и ингибиторами тирозинкиназ [10, 11]. При РМЖ с обширными лимфогенными метастазами наблюдается значительное угнетение активности протеасом, что в дальнейшем может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического признака [12]. При трижды негативном РМЖ продемонстрировано, что высокое содержание кальпаина-2 связано с более низкими показателями общей выживаемости [13].

Для рака молочной железы показано, что взаимодействие эстрогеновых рецепторов с сигнальными путями, реализуемыми через рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), играет существенную роль в развитии резистентности опухоли к эндокринному воздействию [14, 15]. В литературе имеются данные о том, что протеасомы принимают участие в регуляции доступности эстрогеновых рецепторов и, кроме того, в разрушении рецепторов прогестерона, в снижении экспрессии рецепторов EGFR и HER-2/neu, деградации рецепторов инсулиноподобных факторов роста гормонов, а также ряда транскрипционных факторов [16–19]. В то же время была показана связь наличия эстрогеновых рецепторов с изменением химотрипсинподобной активности протеасом при РМЖ [20]. Эти результаты указывают на то, что при РМЖ изменение показателей протеасомной системы может быть обусловлено наличием или отсутствием рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП), HER-2/neu.

Целью исследования явилось изучение показателей кальпаиновой и протеасомной систем при различных вариантах рака молочной железы.

Материал и методы

Всего в исследование было включено 147 пациенток с РМЖ T₁₋₃N₀₋₂M₀ стадии, в возрасте от 28 до 70 лет (средний возраст – 54,7 ± 9,9 года). У 67 пациенток диагностирован люминальный А РМЖ, у 54 – люминальный В, у 19 пациенток – трижды негативный, у 7 – HER-2 позитивный рак молочной железы. Все пациентки получали комбинированное лечение: радикальная операция с адъювантной химио-, гормоно- или лучевой терапией по показаниям. Неoadъювантное лечение не проводилось. Материалом для исследования явилась опухолевая и условно не измененная ткань (взятая на расстоянии не менее 1 см от границы опухоли) молочной железы, полученная после оперативного вмешательства.

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами 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.

Оценка состояния протеасомной и кальпаиновой систем проводилась путем определения общей активности кальпаинов, химотрипсиноподобной и каспазаподобной активностей протеасом флуориметрическим методом. На первом этапе для определения активности протеасом из изучаемых тканей получали осветленные гомогенаты. Гомогенат центрифугировали 60 мин при 10 000g и 4°C.

Определение активности протеасом и кальпаинов. Химотрипсиноподобную активность протеасом (ХПА), каспазаподобную активность протеасом (КПА) и активность кальпаинов (АК) определяли в осветленных гомогенатах опухолевой ткани по гидролизу специфичных флуорогенных олигопептидов. Для определения химотрипсинподобной активности протеасом в качестве олигопептида использовали Suc-LLVY-AMC (Sigma, США), который утилизируется химотрипсинподобными центрами протеасом [21]. Для оценки каспазаподобной активности протеасом в качестве олигопептида использовали Cbz-LLG-AMC (Sigma, США). Реакцию проводили при 37°C в течение 20 мин. Для исключения вклада примесных протеолитических активностей в пробы добавляли 7 мкМ MG132 (Sigma, США), ингибитора активности протеасом. Активность кальпаинов определяли по методу S. Sandmann в модификации [22]. Для определения активности кальпаинов в качестве субстрата использовали Suc-LLVY-AMC (Sigma, США). Реакцию проводили при 25°C в течение 30 мин в присутствии или в отсутствие 10 мМ CaCl₂ и 0.4 мкМ специфического ингибитора кальпаинов N-ацетил-Leu-Leu-норлейцинал (Sigma). Образовавшиеся продукты регистрировали на флуориметре при длине волны возбуждения 380 нм и эмиссии 440 нм. Окончательные расчеты про-

водили по разнице между полной и остаточной активностями в присутствии соответствующих ингибиторов. За единицу активности протеасом или кальпаинов принимали количество фермента, при котором гидролизует 1 нмоль соответствующего субстрата в течение 1 мин. Удельную активность протеасом и кальпаинов выражали в единицах активности на 1 мг белка. Содержание белка определяли по методу Лоури.

Определение экспрессии субъединиц протеасом. Экспрессия субъединиц протеасом ($\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$, LMP2, LMP7, PA28 β , Rpt6) оценивалась с помощью метода Вестерн-блоттинг с применением первичных антител к субъединицам протеасом в разведении 1:500 и к β -актину (1:1500), вторичными антителами goat anti-mouse IgG-horseradish peroxidase (HRP) и goat anti-rabbit IgG-HRP (Santa Cruz Biotechnology, США). За 100 % был принят уровень субъединиц протеасом в неизменной ткани. Проводилась стандартизация значений субъединичного состава на содержание β -актина. Результаты выражали в процентах от содержания субъединиц протеасом в неизменной ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета статистических программ Statistica 8.0. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Также был проведен дисперсионный анализ с использованием непараметрического критерия Краскол – Уоллиса (F). Рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена для оценки взаимосвязи признаков. В таблицах все результаты представлены как медиана, разброс значений – как 25–75 % квартиль. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении активности протеасомной и кальпаиновой внутриклеточных протеолитических систем в опухолевой ткани методом дисперсионного анализа было выявлено значимое изменение

химотрипсинподобной активности протеасом при различных молекулярных подтипах опухоли ($N=8,02$; $p=0,04$).

При попарном сравнении исследуемых групп показано, что более низкие значения ХПА активности были для HER-2 позитивного РМЖ по сравнению с другими молекулярными подтипами опухоли ($p < 0,05$) (таблица). При трижды негативном РМЖ ХПА активность была в 1,3 раза выше по сравнению с люминальным А раком ($p < 0,05$).

Значимых изменений КПА и АК в зависимости от молекулярного типа опухоли обнаружено не было. При этом следует отметить, что наименьшие медианные значения активности КПА и АК были зарегистрированы для HER-2 позитивного РМЖ, при люминальном В РМЖ была отмечена максимальная КПА активность протеасом, а наиболее высокие значения активности кальпаинов были получены при трижды негативном РМЖ.

Вероятно, изменение активности протеасом может быть связано с их субъединичным составом. Именно поэтому на следующем этапе исследования проводилась оценка особенностей субъединичного состава протеасом при различных молекулярных подтипах РМЖ. При различных молекулярных подтипах опухоли было зарегистрировано изменение экспрессии PA28 β регуляторной субъединицы 20S протеасом методом дисперсионного анализа ($N=6,82$; $p=0,04$).

При попарном сравнении значимые изменения были зарегистрированы для $\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$ субъединиц тотального пула протеасом и PA28 β субъединиц. Так, при люминальном А раке выявлено повышение содержания субъединиц $\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$ в 1,7 раза по сравнению с люминальным В раком. Содержание PA28 β субъединицы было выше в 2,6 раза при люминальном А РМЖ, в 3 раза – при люминальном В и в 1,7 раза при HER-2 позитивном РМЖ по сравнению с больными, имеющими трижды негативный фенотип опухоли ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таблица

Изменение активности протеасомной и кальпаиновой внутриклеточных протеолитических систем в опухолевой ткани при различных молекулярных подтипах рака молочной железы

Молекулярный подтип РМЖ	Химотрипсиноподобная активность протеасом	Каспазаподобная активность протеасом	Активность кальпаинов
Люминальный А (n=67)	37,7* (16,5–81,9)	47,4 (21,3–183,6)	71,3 (36,1–171,6)
Люминальный В (n=54)	45,7* (19,8–83,2)	94,4 (30,8–298,4)	77,3 (55,9–111,9)
Трижды негативный (n=19)	50,6* ** (34,9–113,4)	51,4 (35,3–151,5)	99,9 (92,7–163,3)
HER-2 позитивный (n=7)	15,8 (9,6–16,9)	12,5 (25,4–132,9)	64,7 (43,5–142,7)

Примечание: * – значимость различий с группой HER-2 позитивный рак молочной железы, $p < 0,05$; ** – значимость различий с группой люминальный А рак молочной железы, $p < 0,05$.

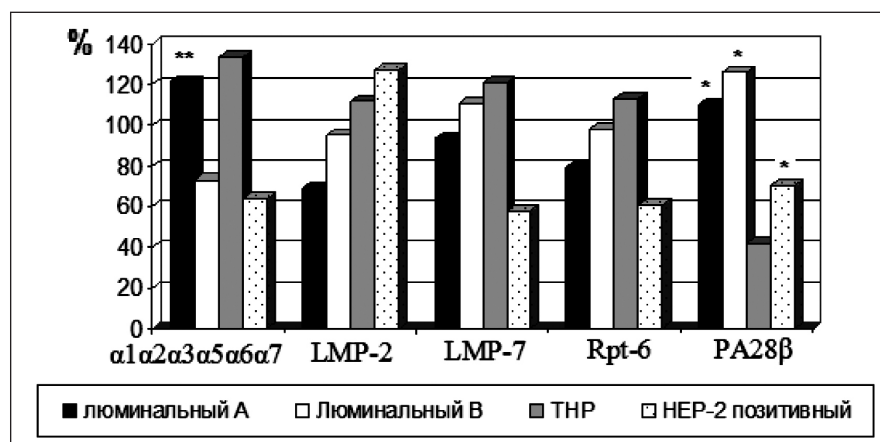


Рис. 1. Субъединичный состав протеасом в опухолевой ткани больных различными молекулярными подтипами рака молочной железы. Примечание: за 100 % принят уровень субъединиц в неизменной ткани;
* – значимость различий с группой трижды негативного РМЖ, $p < 0,05$;
** – значимость различий с группой люминальный В рак молочной железы, $p < 0,05$

Обобщая данные об активности и содержании внутриклеточных протеолитических систем при различных молекулярных подтипах РМЖ, следует отметить, что для люминального А рака были характерны умеренные значения ХПА, КПА активности протеасом и активности кальпаинов в опухоли. Особенностью субъединичного состава протеасом люминального А РМЖ является высокое содержание PA28β – регуляторных субъединиц 20S протеасом и α1α2α3α5α6α7 субъединиц тотального пула протеасом. Люминальный В подтип РМЖ характеризуется высокой каспазаподобной активностью протеасом, высоким содержанием PA28β субъединиц при умеренных значениях ХПА активности протеасом, активности кальпаинов, содержании регуляторных Rpt-6 субъединиц 26S протеасом, иммунных субъединиц и субъединиц тотального пула. Для трижды негативных опухолей была характерна высокая активность кальпаинов, умеренная ХПА и КПА активности протеасом и наименьшее содержание регуляторных субъединиц 20S протеасом при сравнительно высоком содержании регуляторных Rpt-6 субъединиц, иммунных субъединиц LMP-2, LMP-7 и α1α2α3α5α6α7 субъединиц. В опухолевой ткани пациентов с HER-2 позитивным РМЖ выявлены наименьшие значения активности протеасомной и кальпаиновой внутриклеточных протеолитических систем. Содержание субъединиц протеасом было сравнительно низким, за исключением содержания иммунных LMP-2 субъединиц. Вероятно, низкая активность изучаемых внутриклеточных протеолитических систем при HER-2 позитивном раке является отражением агрессивного поведения опухоли и, вероятно, может быть характерной особенностью данного типа опухолей.

При проведении корреляционного анализа выявлены определенные взаимосвязи между компонентами протеасомной и кальпаиновой протеолитических систем, характерные для различных молекулярных подтипов. Так, для люминального А РМЖ были получены прямые корреляционные зависимости между ХПА и КПА активностями протеасом ($R=0,5$; $p < 0,05$), а также между содержанием субъединиц тотального пула протеасом α1α2α3α5α6α7 и содержанием регуляторной Rpt-6 субъединицы ($R=0,4$; $p < 0,05$), что свидетельствует о преобладании при люминальном А РМЖ полного протеолиза крупных молекул, осуществляемого 26S протеасомами. При люминальном В РМЖ обнаружены прямые корреляционные зависимости между ХПА и КПА протеасом ($R=0,57$; $p < 0,05$), КПА и АК ($R=0,48$; $p < 0,05$), что свидетельствует о проявлении модулирующего действия кальпаинов на работу протеасом при данном подтипе РМЖ.

Таким образом, проведенное исследование показало отсутствие ярко выраженных, специфических для различных молекулярных подтипов РМЖ изменений в содержании изучаемых субъединиц, входящих в состав протеасом, а также активности кальпаинов. Тем не менее выявлены изменение ХПА активности и различные корреляционные взаимосвязи между показателями протеасомной и кальпаиновой систем, характерные для различных молекулярных подтипов РМЖ. Полученные нами результаты показывают, что работа протеасомной системы претерпевает изменения в зависимости от экспрессии рецепторов опухолевыми клетками, этот аспект нуждается в дальнейшем более детальном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шарова Н.П. Протеасомы в судьбе злокачественной опухоли. Природа. 2008; 5: 20–26.
2. Grigoreva T.A., Tribulovich V.G., Garabadzhiu A.V., Melino G., Barlev N.A. The 26S proteasome is a multifaceted target for anti-cancer therapies. Oncotarget. 2015; 6 (28): 28. doi: 10.18632/oncotarget.4619.

3. Sorimachi H., Hata S., Ono Y. Calpain chronicle an enzyme family under multidisciplinary characterization. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2011; 87 (6): 287–327.
4. Storr S.J., Carragher N.O., Frame M.C., Parr T., Martin S.G. The calpain system and cancer. Nat Rev Cancer. 2011 May; 11 (5): 364–74. doi: 10.1038/nrc3050.

5. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Асадчикова О.Н., Шарова Н.П., Коваль В.Д. Активность протеасом и их субединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011; 4: 64–68.
6. Иванова Э.В., Кондакова И.В., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г., Августининович А.В., Черемисина О.В. Химотрипсинподобная активность протеасом и общая активность кальпаинов при раке желудка и толстой кишки. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 157 (6): 753–756.
7. Шашова Е.Е., Астахова Т.М., Плеханова А.С., Богомяжкова Ю.В., Лютин Ю.В., Сумеди И.Р., Слонимская Е.М., Ерохов П.А., Абрамова Е.Б., Родоман Г.В., Кузнецов Н.А., Кондакова И.В., Шарова Н.П., Чойнзон Е.Л. Изменение химотрипсинподобной активности протеасом в развитии карцином молочной и щитовидной желез человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013; 156 (8): 209–211.
8. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Черемисина О.В. Особенности протеома сыворотки крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2013; 2: 62–66.
9. Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б., Шпилева О.В. Экспрессия и активность протеаз при метастазировании рака яичников. Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2014; 5: 448–455.
10. Юрмазов З.А., Спирина Л.В., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Слонимская Е.М. Молекулярные показатели, связанные с эффективностью терапии эверолимусом у больных диссеминированным раком почки. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (2): 42–47. doi:10.21294/1814-4861-2016-15-2-42-47.
11. Спирина Л.В., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Юрмазов З.А., Слонимская Е.М. Влияние таргетной терапии на содержание транскрипционных, ростовых факторов, протеинкиназы mTOR и активности внутриклеточных протеиназ у больных диссеминированным раком почки. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 160 (12): 768–772.
12. Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Глуценко С.А., Колесова Е.С. Изменение химотрипсинподобной и каспаза-подобной активностей протеасом в зависимости от степени распространенности рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2013; 5 (59): 45–49.
13. Storr S.J., Lee K.W., Woolston C.M., Safuan S., Green A.R., Macmillan R.D., Benhasouna A., Parr T., Ellis I.O., Martin S.G. Calpain system protein expression in basal-like and triple-negative invasive breast cancer. Ann Oncol. 2011; 23 (9): 2289–2296. doi: 10.1093/annonc/mds176.
14. Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Бабышкіна Н.Н., Паталяк С.В. Роль морфологических и генетических особенностей строения рецепторов эстрогенов альфа в развитии резистентности к эндокринотерапии тамоксифеном у пациенток люминальным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2014; 3: 39–44.
15. Babyshkina N., Vtorushin S., Zavyalova M., Patalyak S., Dronova T., Litviakov N., Slonimskaya E., Kzhyshkowska J., Cherdyntseva N., Choyznzonov E. The distribution pattern of ERα expression, ESR1 genetic variation and expression of growth factor receptors: association with breast cancer prognosis in Russian patients treated with adjuvant tamoxifen. Clin Exp Med. 2016. doi 10.1007/s10238-016-0428-z.
16. Bonella F., Sixt S.U., Thomassen J., Schmidt M., Cai M., Mori T., Guzman J., Costabel U. Extracellular 20S proteasome in BAL and serum of patients with alveolar proteinosis. Immunobiology. 2015; 220 (3): 382–388. doi:10.1016/j.imbio.2014.10.010.
17. Oogawa S., Shih L.-Y., Suzuki T., Otsu M., Nakauchi H., Koefler H.P., Sanada M. Deregulated intracellular signaling by mutated c-CBL in myeloid neoplasms. Clin Cancer Res. 2010; 16: 3825–31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2341.
18. Powers G.L., Ellison-Zelski S.J., Casa A.J. Proteasome inhibition represses ER gene expression in ER+ cells – a new link between proteasome activity and estrogen signaling in breast cancer. Oncogene. 2010; 29: 1509–1518. doi: 10.1038/ncr.2009.434.
19. Spirina L.V., Kondakova I.V., Choyznzonov 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; 139 (4): 625–633. doi: 10.1007/s00432-012-1366-0. doi: 10.1007/s00432-012-1366-0.
20. Shashova E., Lyupina Yu.V., Glushchenko S.A., Slonimskaya E.M., Savenkova O.V., Kulikov A.M., Gornostaev N.G., Kondakova I.V., Sharova N.P. Proteasome functioning in breast cancer: connection with clinical-pathological factors. PLOS ONE. 2014; 9 (10): e109933. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109933.
21. Ben-Shahar S., Komlos A., Nadav E., Shaked I., Ziv T., Admon A., DeMartino G.N., Reiss Y. 26 S proteasome-mediated production of an authentic major histocompatibility class I-restricted epitope from an intact protein substrate. J Biol Chem. 1999; 274 (31): 21963–21972.
22. Sandmann S., Prenzel F., Shaw L., Schauer R., Unger T. Activity profile of calpains I and II in chronically infarcted rat myocardium-influence of the calpain inhibitor CAL 9961. Br J Pharmacol. 2002; 135 (8): 1951–1958.

Поступила 31.10.16

Принята в печать 15.02.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шашова Елена Евгеньевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии (г. Томск, Россия). E-mail: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5079-8784.

Дорошенко Артем Васильевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии (г. Томск, Россия). E-mail: doroshenko@sibmail.com. SPIN-код: 7874-7606.

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

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

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

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

PROTEASOMAL AND CALPAIN PROTEOLYSIS SYSTEMS IN DIFFERENT MOLECULAR SUBTYPES OF BREAST CANCER

E.E. Shashova¹, A.V. Doroshenko¹, L.N. Bondar¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}, I.V. Kondakova¹

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

5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru¹

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk²

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

The characteristics of calpain and proteasome systems in different molecular subtypes of breast cancer were studied. Tumor samples were obtained from 147 breast cancer patients, who were not previously treated with neoadjuvant therapy. Changes in the chymotrypsin-like proteasome activity and the correlation between proteasome and calpain activities were shown in different molecular subtypes of breast cancer. No changes in the calpain activity and proteasome subunits specific for various molecular subtypes of breast cancer were found. Our results show that the proteasome function undergoes changes depending on the receptor expression by tumor cells and this aspect should be further investigated.

Key words: molecular subtypes of breast cancer, chymotrypsin-like activity of proteasomes, caspase-like activity of proteasomes, subunits of proteasomes, calpain activity.

REFERENCES

1. Sharova N.P. Role of proteasomes in cancer. *Nature*. 2008; 5: 20–26. [in Russian]
2. Grigoreva T.A., Tribulovich V.G., Garabadzhiu A.V., Melino G., Barlev N.A. The 26S proteasome is a multifaceted target for anti-cancer therapies. *Oncotarget*. 2015; 6 (28): 28. doi: 10.18632/oncotarget.4619.
3. Sorimachi H., Hata S., Ono Y. Calpain chironic an enzyme family under multidisciplinary characterization. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011; 87 (6): 287–327.
4. Storr S.J., Carragher N.O., Frame M.C., Parr T., Martin S.G. The calpain system and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011 May; 11 (5): 364–74. doi: 10.1038/nrc3050.
5. Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Asadchikova O.N., Sharova N.P., Koval V.D. Proteasome activity and their subunit composition in endometrial hyperplasia and cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2011; 4: 64–68. [in Russian]
6. Ivanova E.V., Kondakova I.V., Spirina L.V., Afanasyev S.G., Chere-misina O.V. Chymotrypsin-like proteasome activity and total activity of calpains in gastric and colon cancers. *Newsletter of experimental biology and medicine*. 2014; 157 (6): 753–756. [in Russian]
7. Shashova E.E., Astakhova T.M., Plekhanova A.S., Bogomyagkova Yu.V., Lyupina Yu.V., Sumedi I.R., Slonimskaya E.M., Erokhov P.A., Abramova E.B., Rodoman G.V., Kuznetsov N.A., Kondakova I.V., Sharova N.P. Changes in chymotrypsin-like proteasome activity in the development of breast and thyroid carcinomas. *Bull Exp Biol Med*. 2013; 156 (8): 209–211. [in Russian]
8. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Shishkin D.A., Cheremisinina O.V. Assessment of blood serum proteome in patients with squamous cell head and neck carcinoma. *Siberian Journal of Oncology*. 2013. 2: 62–66. [in Russian]
9. Yunusova N.V., Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Vil-lert A.B., Shpil'yeva O.V. Expression and activity of proteases in metastatic ovarian cancer. *Proceedings of the Russian Academy of Sciences. The biological series*. 2014; 5: 448–455. [in Russian]
10. Yurmazov Z.A., Spirina L.V., Usynin E.A., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M. Molecular factors related to everolimus efficacy in patients with disseminated kidney cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15 (2): 42–47. doi:10.21294/1814-4861-2016-15-2-42-47. [in Russian]
11. Yurmazov Z.A., Spirina L.V., Usynin E.A., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M. The effect of targeted therapy on the content of transcription and growth factors, mTOR protein kinase and activity of intracellular proteinases in patients with disseminated kidney cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 160 (12): 768–772. [in Russian]
12. Shashova E.E., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M., Glushchenko S.A., Kolegova E.S. Changes in chymotrypsin-like and caspase-like proteasome activity depending on the extent of breast cancer involvement. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; 5: 45–49. [in Russian]
13. Storr S.J., Lee K.W., Woolston C.M., Safuan S., Green A.R., Macmillan R.D., Benhasouna A., Parr T., Ellis I.O., Martin S.G. Calpain system protein expression in basal-like and triple-negative invasive breast cancer. *Ann Oncol*. 2011; 23 (9): 2289–2296. doi: 10.1093/annonc/nds176.
14. Slonimskaya E.M., Vtorushin S.V., Babyshkina N.N., Patalyak S.V. Role of morphological and genetic characteristics of estrogen receptor alpha in the development of resistance to endocrinotherapy with tamoxifen in patients with luminal breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 3: 39–44. [in Russian]
15. Babyshkina N., Vtorushin S., Zavyalova M., Patalyak S., Dronova T., Litviakov N., Slonimskaya E., Kzhyshkowska J., Cherdynseva N., Choyznzonov E. The distribution pattern of ERα expression, ESR1 genetic variation and expression of growth factor receptors: association with breast cancer prognosis in Russian patients treated with adjuvant tamoxifen. *Clin Exp Med*. 2016. doi:10.1007/s10238-016-0428-z.
16. Bonella F., Sixt S.U., Thomassen J., Schmidt M., Cai M., Mori T., Guzman J., Costabel U. Extracellular 20S proteasome in BAL and serum of patients with alveolar proteinosis. *Immunobiology*. 2015; 220 (3): 382–388. doi:10.1016/j.imbio.2014.10.010.
17. Ogawa S., Shih L.-Y., Suzuki T., Otsu M., Nakauchi H., Koef-fler H.P., Sanada M. Deregulated intracellular signaling by mutated c-CBL in myeloid neoplasms. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 3825–31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2341.
18. Powers G.L., Ellison-Zelski S.J., Casa A.J. Proteasome inhibition represses ER gene expression in ER+ cells – a new link between proteasome activity and estrogen signaling in breast cancer. *Oncogene*. 2010; 29: 1509–1518. doi: 10.1038/onc.2009.434.
19. Spirina L.V., Kondakova I.V., Choyznzonov 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; 139 (4): 625–633. doi: 10.1007/s00432-012-1366-0. doi: 10.1007/s00432-012-1366-0
20. Shashova E., Lyupina Yu.V., Glushchenko S.A., Slonimskaya E.M., Savenkova O.V., Kulikov A.M., Gornostaev N.G., Kondakova I.V., Sharova N.P. Proteasome functioning in breast cancer: connection with clinical-pathological factors. *PLOS ONE*. 2014; 9 (10): e109933. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0109933>.
21. Ben-Shahar S., Komlos A., Nadav E., Shaked I., Ziv T., Admon A., DeMartino G.N., Reiss Y. 26 S proteasome-mediated production of an authentic major histocompatibility class I-restricted epitope from an intact protein substrate. *J Biol Chem*. 1999; 274 (31): 21963–21972.
22. Sandmann S., Prenzel F., Shaw L., Schauer R., Unger T. Activity profile of calpains I and II in chronically infarcted rat myocardium-influence of the calpain inhibitor CAL 9961. *Br J Pharmacol*. 2002; 135 (8): 1951–1958.

Received 31.10.16

Accepted 15.02.17

ABOUT THE AUTHORS

Shashova Elena E., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5079-8784.

Doroshenko Artem V., MD, PhD, Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: doroshenko@sibmail.com. SPIN-code: 7874-7606.

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

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

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

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Рябчиков Д.А., Воротников И.К., Козлов Н.А., Чхиквадзе Н.В. Андрогеновые рецепторы как фактор прогноза в различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 40–45. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-40-45.
For citation: Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Kozlov N.A., Chkhikvadze N.V. Androgen receptors as a factor of prognosis in various molecular-biological subtypes of breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 40–45. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-40-45.

АНДРОГЕНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА В РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Рябчиков, И.К. Воротников, Н.А. Козлов, Н.В. Чхиквадзе

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: dr.densr@mail.ru.

Аннотация

В литературе отмечается повышенный интерес к изучению андрогеновых рецепторов (АР) при различных молекулярных подтипах рака молочной железы (РМЖ), но мы не нашли единого мнения о влиянии уровня андрогенов и их метаболитов в образцах биологических жидкостей на развитие РМЖ. Определение уровня андрогеновых рецепторов в опухоли у пациенток с раком молочной железы является весьма актуальным и перспективным направлением в изучении прогноза заболевания и поиска новых дополнительных подходов к эндокринной терапии РМЖ, особенно при базальноподобном молекулярном подтипе.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы андрогенов, фактор прогноза, молекулярный подтип.

Несмотря на успехи экспериментальной и клинической онкологии, рак молочной железы (РМЖ) остается самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин. В России в год диагностируется не менее 54 000 новых случаев РМЖ. Максимальные показатели зарегистрированы в Москве – 52,3 и Санкт-Петербурге – 48,1 на 100 тыс. женщин [1, 2]. В США в 2013 г. выявлено около 232 340 новых случаев и 39 620 смертей [3].

В отечественной и зарубежной литературе в последнее время отмечается повышенный интерес к изучению андрогеновых рецепторов (АР) при различных молекулярных подтипах рака молочной железы. Имеется множество публикаций о роли андрогеновых рецепторов в опухоли молочной железы, что указывает на необходимость их более пристального исследования с помощью молекулярно-биологических методов, в том числе ИГХ [4–7]. Данные о роли андрогеновых рецепторов при РМЖ весьма противоречивы, однако преобладает мнение, что пациентки с опухолями, экспрессирующими АР, характеризуются лучшим прогнозом заболевания. Это дает основание считать необходимым дальнейшее изучение АР в различных биологических подтипах РМЖ не только при трижды негативном раке молочной железы, но и при люминальных подтипах [8–11].

Цель исследования – изучить частоту встречаемости АР у больных с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы, проанализировать их связь с исходом заболевания.

Материал и методы

Проведен анализ ретроспективных данных 70 больных РМЖ, получавших лечение в отделениях Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, у которых были исследованы уровни экспрессии АР. Среднее время наблюдения за больными составило $87,9 \pm 47,4$ мес (от 3,4 до 179,2 мес, медиана – 87,9 мес). Возраст пациенток варьировал от 32 до 79 лет (средний возраст – $54,4 \pm 11,5$ года, медиана – 55 лет). Все пациенты получили комбинированное лечение, лишь 2 % больных были пролечены только хирургическим методом (рис. 1).

Все больные были разделены по стадиям заболевания, молекулярным подтипам в сопоставлении с экспрессией андрогеновых рецепторов и особенностями течения заболевания. Наибольшее количество пациенток имели I стадию заболевания – 37,1 % (табл. 1). Из морфологических форм чаще всего наблюдался протоковый рак – 87,1 % случаев. В 52,9 % случаев диагностирована II степень злокачественности.

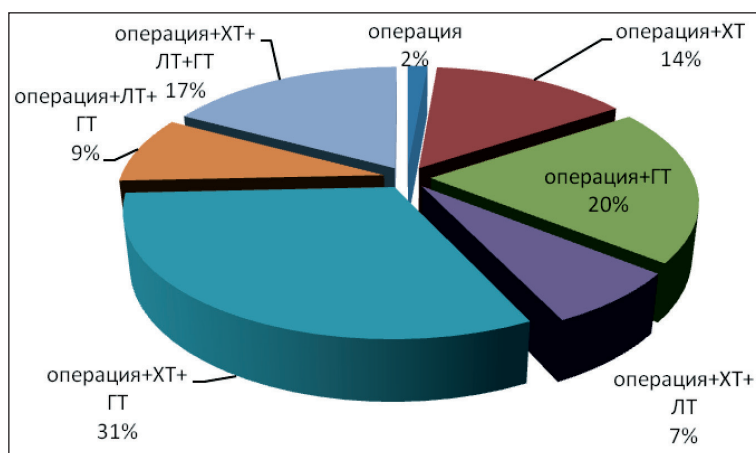


Рис. 1. Распределение больных РМЖ по видам лечения

Таблица 1

Распределение больных по стадиям, морфологии и степени злокачественности опухоли

Характеристика опухолевого процесса		Всего больных (n=70)
Стадия	I	26 (37,1 %)
	IIa	13 (18,6 %)
	IIb	15 (21,4 %)
	IIIa	10 (14,3 %)
	IIIb	4 (5,7 %)
	IV	2 (2,9 %)
Гистология	Протоковый рак	61 (87,1 %)
	Дольковый рак	2 (2,9 %)
	Смешанный гистотип	5 (7,1 %)
	Редкие формы РМЖ	2 (2,9 %)
G	I степень	10 (14,3 %)
	II степень	37 (52,9 %)
	III степень	22 (31,4 %)
	CIS	1 (1,4 %)

Согласно молекулярно-генетической классификации, учитывая параметры рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), HER-2/neu и Ki67 все больные были разделены по молекулярно-генетическим подтипам рака молочной железы. Люминальные подтипы встречались гораздо чаще остальных – в 77,1 % случаев, из них самым распространенным оказался люминальный B her-подтип – 41,4 % (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от молекулярного подтипа опухоли

Молекулярно-генетический подтип РМЖ	Всего больных (n=70)
Люминальный A	18 (25,7 %)
Люминальный B her-	29 (41,4 %)
Люминальный B her+	7 (10,0 %)
ErB-B2 сверх-экспрессирующий	6 (8,6 %)
Базальноподобный рак	10 (14,3 %)

Результаты

У всех пациентов оценивалась экспрессия рецепторов андрогенов иммуногистохимическим методом по 8-балльной шкале. В большинстве случаев уровень экспрессии АР соответствовал 7 баллам – 47,2 % (табл. 3). При отсутствии экспрессии АР все больные оказались в подгруппе с неспецифической формой РМЖ со II или III степенью злокачественности (табл. 4).

Таблица 3

Уровень экспрессии андрогеновых рецепторов

АР, сумма	Всего больных (n=70)
0	6 (8,6 %)
2	2 (2,9 %)
3	1 (1,4 %)
4	5 (7,1 %)
5	4 (5,7 %)
6	12 (17,1 %)
7	33 (47,2 %)
8	7 (10,0 %)

При анализе распределения пациенток с различными молекулярными подтипами РМЖ установлено, что экспрессия АР значимо чаще ($p=0,034$) наблюдалась у больных с трижды негативным раком молочной железы (табл. 5).

При статистическом анализе показателей выживаемости больных РМЖ оказалось, что продолжительность жизни была значимо выше ($p=0,0007$) у пациенток с высоким уровнем экспрессии АР (рис. 2). При этом у больных с высокой экспрессией андрогеновых рецепторов 5-летняя выживаемость была равна 91 %, 10-летняя – 83 % соответственно (табл. 6). Тогда как в группе больных РМЖ с отрицательным значением уровня АР 5-летняя выживаемость составила 33,3 % ($p=0,0007$), 10-летний рубеж после лечения не преодолела ни одна больная. Таким образом, можно сделать вывод, что отсутствие экспрессии АР определяет худший прогноз, даже несмотря на более благоприятный молекулярный подтип опухоли.

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от стадии, гистологической формы, степени дифференцировки опухоли и уровня экспрессии андрогеновых рецепторов

Характеристика опухолевого процесса		АР-статус		Всего больных (n=70)
		Негативный (n=6)	Позитивный (n=64)	
Стадия	I	1 (16,7 %)	25 (39,0 %)	26 (37,1 %)
	IIa	1 (16,7 %)	12 (18,8 %)	13 (18,6 %)
	IIb	1 (16,7 %)	14 (21,9 %)	15 (21,4 %)
	IIIa	2 (33,3 %)	8 (12,5 %)	10 (14,3 %)
	IIIb	1 (16,7 %)	3 (4,7 %)	4 (5,7 %)
	IV	-	2 (3,1 %)	2 (2,9 %)
Гистология	Протоковый рак	6 (100 %)	55 (86,0 %)	61 (87,1 %)
	Дольковый рак	-	2 (3,1 %)	2 (2,9 %)
	Смешанный гистотип	-	5 (7,8 %)	5 (7,1 %)
	Редкие формы РМЖ	-	2 (3,1 %)	2 (2,9 %)
G	I степень	-	10 (15,6 %)	10 (14,3 %)
	II степень	2 (33,3%)	35 (54,7 %)	37 (52,9 %)
	III степень	4 (66,7 %)	18 (28,1 %)	22 (31,4 %)
	CIS	-	1 (1,6 %)	1 (1,4 %)

Таблица 5

Молекулярные подтипы опухоли и уровень экспрессии андрогеновых рецепторов

Молекулярно-генетический подтип РМЖ	Негативный (n=6)	Позитивный (n=64)	Всего больных (n=70)
Люминальный A	2 (33,3 %)	16 (25,0 %)	18 (25,7 %)
Люминальный B her-	1 (16,7 %)	28 (43,8 %)	29 (41,4 %)
Люминальный B her+	-	7 (10,9 %)	7 (10,0 %)
Erb-B2 сверх-экспрессирующий	-	6 (9,4 %)	6 (8,6 %)
Базальноподобный рак	3 (50,0 %)	7 (10,9 %)*	10 (14,3 %)

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой больных с АР-негативным статусом (p=0,034).

Таблица 6

Общая выживаемость больных РМЖ в зависимости от уровня экспрессии андрогеновых рецепторов

Отдаленные результаты	Негативный (n=6)	Позитивный (n=64)	Всего больных (n=70)
1-годичная выживаемость	100 %	98,4 ± 1,6 %	95,4 ± 2,6 %
3-летняя выживаемость	66,7 ± 19,2 %	94,9 ± 2,9 %	87,1 ± 4,3 %
5-летняя выживаемость	33,3 ± 19,2 %	91,0 ± 3,9 %	81,4 ± 5,1 %
10-летняя выживаемость	-	83,3 ± 5,6 %	81,4 ± 5,1 %
Медиана выживаемости, мес	39,9	Не достигнута*	Не достигнута

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой больных с АР-негативным статусом (p=0,0007).

Обсуждение

За последние годы существенно расширились представления об особенностях биологии РМЖ, выявлен ряд характерных генетических и молекулярных изменений. Исследуются различные биологические показатели, которые могут иметь определенное прогностическое значение, изучаются различные маркеры хорошего и плохого прогноза заболевания у пациенток, страдающих РМЖ [12]. Исследования V. Panet-Raymond et al. [13] показали, что в люминальных подтипах РМЖ экспрессия АР была ассоциирована с низким pT, низкой степенью злокачественности опухоли и,

соответственно, с более благоприятным прогнозом. Авторы пришли к выводу, что позитивный эффект положительной экспрессии АР мог быть результатом подавления рецепторами андрогенов сигнальных путей рецепторов эстрогена. Аналогичные данные были получены нами, в частности, у АР позитивных больных в подавляющем большинстве случаев определялись РМЖ I стадии и опухоли II степени злокачественности. Схожие данные были получены японскими исследователями [16], которые иммуногистохимическим способом изучали экспрессию АР у больных люминальным подтипом РМЖ. Ими был проанализирован уровень

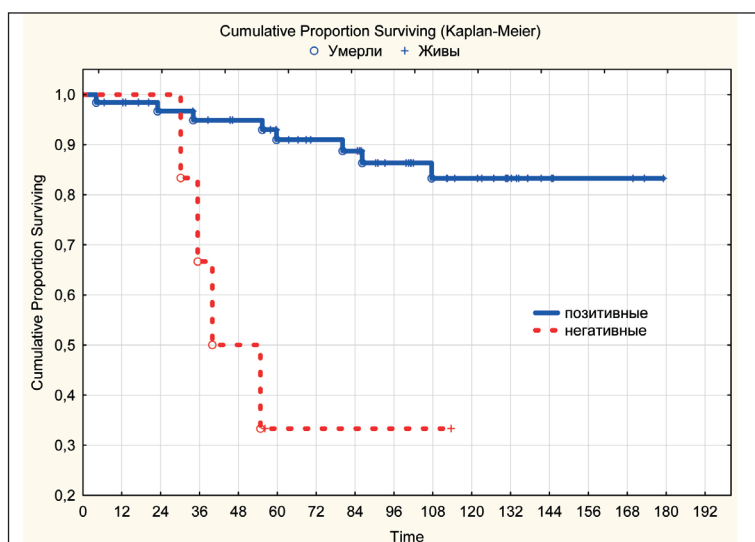


Рис. 2. Показатели общей выживаемости в зависимости от уровня экспрессии АР ($p=0,0007$)

экспрессии АР у 250 больных РМЖ и сопоставлен с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Экспрессия АР увеличивалась с возрастом в ЭР-позитивных случаях. У пациентов старше 51 года высокий уровень экспрессии АР значимо коррелировал с хорошим прогнозом. Авторы пришли к заключению о том, что выраженная экспрессия АР определяет хороший прогноз у больных люминальным подтипом РМЖ [16].

Таким образом, сопоставляя результаты проведенного исследования с данными литературы, можно сделать вывод, что изучение АР в опухолевой ткани у пациентов РМЖ является перспективным направлением не только в изучении прогноза заболевания, но и поиска дополнительных подходов к лечению РМЖ и особенно при трижды негативном раке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Злокачественные образования молочной железы: Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. Маммология. 2006; 1: 9–15.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010; 2 (21). Прил. 1.
3. Safarpour D., Tavassoli F.A. A Targetable Androgen Receptor-Positive Breast Cancer Subtype Hidden Among the Triple-Negative Cancers. Arch Pathol Lab Med. 2015; 139 (5): 612–7. doi: 10.5858/arpa.2014-0122-RA.
4. Крылов А.Ю., Крылов Ю.В. Андрогены и рак молочной железы (обзор литературы). Вестник Витебского государственного медицинского института. 2015; 14 (5): 5–15.
5. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? Med Sci Monit. 2000; 6 (2): 433–438.
6. Liao D.J., Dickson R.B. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. J Steroid Biochem Mol Biol. 2002; 80 (2): 175–189.
7. Isola J.J. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. J Pathol. 1993; 170 (1): 31–35.
8. Hu R., Dawood S., Holmes M.D., Collins L.C., Schnitt S.J., Cole K., Marotti J.D., Hankinson S.E., Colditz G.A., Tamimi R.M. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. Clin Cancer Res. 2011; 17 (7): 1867–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2021.
9. Moirfar F., Okcu M., Tsybrovskyy O., Regimig P., Lax S.F., Weybora W., Ratschek M., Tavassoli F.A., Denk H. Androgen receptors frequently are

Заключение

Пациентки с отрицательным АР-статусом имели неспецифическую гистологическую форму РМЖ и II или III степень злокачественности опухоли.

У больных с трижды негативным РМЖ уровень экспрессии АР значимо выше ($p=0,034$) по сравнению с другими молекулярными подтипами рака молочной железы.

Показатели отдаленной выживаемости значимо выше у больных РМЖ с высоким уровнем экспрессии АР.

АР являются перспективным фактором прогноза течения рака молочной железы при всех молекулярных подтипах и могут являться перспективной мишенью для таргетной терапии.

expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. Cancer. 2003; 98 (4): 703–711.

10. Ogawa Y., Hai E., Matsumoto K., Ikeda K., Tokunaga S., Nagahara H., Sakurai K., Inoue T., Nishiguchi Y. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. Int J Clin Oncol. 2001. 13 (5). P. 431–5. doi: 10.1007/s10147-008-0770-6.

11. Tang D., Xu S., Zhang Q., Zhao W. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. Med Oncol. 2012; 29 (2): 526–533. doi: 10.1007/s12032-011-9948-2.

12. Federici C., Petrucci F., Caimi S., Cesolini A., Logozzi M., Borghi M., D'Ilio S., Lugini L., Violante N., Azzarito T., Majorani C., Brambilla D., Fais S. Exosome Release and Low pH Belong to a Framework of Resistance of Human Melanoma Cells to Cisplatin. PLoS ONE. 2014; 9 (2): e88193. doi: 10.1371/journal.pone.0088193

13. Panet-Raymond V., Gottlieb B., Beitel L.K., Pinsky L., Trifiro M.A. Interactions between androgen and estrogen receptors and the effects on their transactivational properties. Mol Cell Endocrinol. 2000; 167 (1): 139–150.

14. Tokunaga E., Hisamatsu Y., Taketani K., Yamashita N., Akiyoshi S., Okada S., Tanaka K., Saeki H., Oki E., Aishima S., Oda Y., Morita M., Maehara Y. Differential impact of the expression of the androgen receptor by age in estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer Med. 2013; 6 (2): 763–73. doi: 10.1002/cam4.138.

Поступила 4.04.17

Принята в печать 15.05.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябчиков Денис Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез № 5, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: dr.densr@mail.ru.

Воротников Игорь Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим отделением опухолей молочных желез № 5, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: i.vorotnikov@mail.ru.

Козлов Николай Александрович, кандидат медицинских наук, врач отделения патологии человека, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1847-6530.

Чхиквадзе Нино Валерьяновна, кандидат медицинских наук, врач хирургического отделения опухолей молочных желез № 5, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: ninochkhi@mail.ru.

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

ANDROGEN RECEPTORS AS A FACTOR OF PROGNOSIS IN VARIOUS MOLECULAR-BIOLOGICAL SUBTYPES OF BREAST CANCER

D.A. Ryabchikov, I.K. Vorotnikov, N.A. Kozlov, N.V. Chkhikvadze

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: dr.densr@mail.ru

Abstract

In the literature there has been increased interest in the study of androgenetic receptors (AR) in different molecular subtypes of breast cancer (BC) but we haven't found consensus about the role of levels of androgens and their metabolites in samples of biological fluids for the development of breast cancer. Determination of the level of androgenetic receptors in the tumor in patients with breast cancer is very relevant and promising direction in the study of the prognosis of the disease and the search for new complementary approaches to endocrine therapy of breast cancer, especially when basal-like molecular subtype.

Key words: breast cancer, androgen receptor, factor prognosis, molecular subtype.

REFERENCES

1. Axel' E.M. Malignant formations of the breast: The state of cancer care, morbidity and mortality. *Mammalogy*. 2006; 1: 9–15. [in Russian]
2. Davydov M.I., Axel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2005. *Bulletin N.N. Blokhin RNC RAMS*. 2010; 2 (21). Suppl. 1 [in Russian]
3. Safarpour D., Tavassoli F.A. A Targetable Androgen Receptor–Positive Breast Cancer Subtype Hidden Among the Triple-Negative Cancers. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139 (5): 612–7. doi: 10.5858/arpa.2014-0122-RA.
4. Krylov A.Yu., Krylov Yu.V. Androgens and breast cancer (literature review). *Bulletin of the Vitebsk State Medical Institute*. 2015; 14 (5): 5–15. [in Russian]
5. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? *Med Sci Monit*. 2000; 6 (2): 433–438.
6. Liao D.J., Dickson R.B. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002; 80 (2): 175–189.
7. Isola J.J. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *J Pathol*. 1993; 170 (1): 31–35.
8. Hu R., Dawood S., Holmes M.D., Collins L.C., Schnitt S.J., Cole K., Marotti J.D., Hankinson S.E., Colditz G.A., Tamimi R.M. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res*. 2011; 17 (7): 1867–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2021.
9. Moiraf F., Okcu M., Tsybrovskyy O., Regitnig P., Lax S.F., Weybora W., Ratschek M., Tavassoli F.A., Denk H. Androgen receptors fre-

quently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer*. 2003; 98 (4): 703–711.

10. Ogawa Y., Hai E., Matsumoto K., Ikeda K., Tokunaga S., Nagahara H., Sakurai K., Inoue T., Nishiguchi Y. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol*. 2001. 13 (5). P. 431–5. doi: 10.1007/s10147-008-0770-6.

11. Tang D., Xu S., Zhang Q., Zhao W. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med Oncol*. 2012; 29 (2): 526–533. doi: 10.1007/s12032-011-9948-2.

12. Federici C., Petrucci F., Caimi S., Cesolini A., Logozzi M., Borghi M., D'Ilio S., Lugini L., Violante N., Azzarito T., Majorani C., Brambilla D., Fais S. Exosome Release and Low pH Belong to a Framework of Resistance of Human Melanoma Cells to Cisplatin. *PLoS ONE*. 2014; 9 (2): e88193. doi: 10.1371/journal.pone.0088193

13. Panet-Raymond V., Gottlieb B., Beitel L.K., Pinsky L., Trifiro M.A. Interactions between androgen and estrogen receptors and the effects on their transactivational properties. *Mol Cell Endocrinol*. 2000; 167 (1): 139–150.

14. Tokunaga E., Hisamatsu Y., Taketani K., Yamashita N., Akiyoshi S., Okada S., Tanaka K., Saeki H., Oki E., Aishima S., Oda Y., Morita M., Maehara Y. Differential impact of the expression of the androgen receptor by age in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Med*. 2013; 6 (2): 763–73. doi: 10.1002/cam4.138.

Received 4.04.17
Accepted 15.05.17

ABOUT THE AUTHORS

Ryabchikov Denis A., MD, PhD, Senior Researcher, Surgical Department of Breast Cancer № 5, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: dr.densr@mail.ru.

Vorotnikov Igor K., MD, DSc, Professor, Head of Surgical Department of Breast Cancer № 5, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: i.vorotnikov@mail.ru.

Kozlov Nikolai A., MD, PhD, Physician, Department of Pathology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). SPIN-code: 1847-6530.

Chkhikvadze Nino V., MD, PhD, Physician, Surgical Department of Breast Cancer № 5, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: ninochkhi@mail.ru.

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. Связь параметров опухолевого неоангиогенеза с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 46–51. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-46-51.

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. Relationship between parameters of tumor neoangiogenesis and lymphogenous metastasis in patients with rectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 46–51. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-46-51.

СВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛЕВОГО НЕОАНГИОГЕНЕЗА С ЛИМФОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ ПРИ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ

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. Томск¹

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

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

Основным условием для интенсивного роста первичного опухолевого узла является ангиогенез (неоангиогенез), характеризующийся формированием новых сосудов из существующих. Данный процесс отличается последовательностью событий, начинающейся с расширения сосудов, отделения перicyтов от сосудистой стенки с последующей пролиферацией эндотелиоцитов и формированием сосудистых клубочков, окруженных стромальными клетками. Оценка плотности микрососудов, а также «сосудистых почек» (кластеров эндотелиоцитов) – наиболее широко используемый метод для количественной оценки внутриопухолевого ангиогенеза. **Цель исследования** – изучить экспрессионные характеристики маркеров неоангиогенеза (CD34 и VEGFR) в опухолевой ткани и оценить их взаимосвязь с параметрами лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки. **Материал и методы.** Исследовался операционный материал от 130 больных раком прямой кишки урT₁₋₄N₀₋₂M₀ стадии, проходивших комбинированное лечение в торако-абдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике. Диагноз устанавливался согласно классификации ВОЗ (2010). В исследование включались только случаи с аденокарциномой прямой кишки. **Результаты.** При изучении плотности микрососудов и «сосудистых почек» в опухолевой ткани с использованием антитела к CD34 оказалось, что в подслизистом слое прямой кишки плотность микрососудов выше в случаях с наличием лимфогенных метастазов в сравнении с группой без лимфогенного метастазирования. Плотность микрососудов, определяемая с использованием антитела к VEGFR, в слизистой оболочке, подслизистом и мышечном слоях, серозной оболочке прямой кишки, не различалась в группах с наличием или отсутствием лимфогенных метастазов. Плотность «сосудистых почек» во всех слоях стенки прямой кишки не была связана с лимфогенным метастазированием. **Заключение.** Проведенное исследование показало, что экспрессия молекулярно-биологических маркеров неоангиогенеза в опухолевой ткани при аденокарциноме прямой кишки связана с параметрами лимфогенного метастазирования.

Ключевые слова: рак прямой кишки, экспрессия, CD34, VEGFR, ангиогенез, лимфогенное метастазирование.

Рак прямой кишки (РПК) является третьим по распространенности и четвертым по летальности злокачественным новообразованием в мире [1]. В зависимости от стадии процесса и локализации первичной опухоли определяется дальнейшая тактика и режим терапии РПК. Золотым стандартом лечения РПК является радикальная операция, которая при местнораспространенных опухолях

сочетается с неоадьювантной химиолучевой терапией (НАХЛТ) [2]. Известно, что степень дифференцировки опухоли, а также распространенность и выраженность лимфогенного метастазирования при РПК считаются основными гистологическими прогностическими параметрами, способными влиять на результаты комбинированного лечения этой патологии.

В литературе уделяется все больше внимания дополнительным параметрам прогноза при РПК, среди которых особое значение придается определению плотности микрососудов в опухоли и ее связи с метастазированием и эффектами НАХЛТ. Основным условием для интенсивного роста первичного опухолевого узла является ангиогенез (неоангиогенез), характеризующийся формированием новых сосудов из существующих. Регуляция неоангиогенеза заключается в балансе между ингибирующими и стимулирующими факторами роста [3, 4]. Наряду с фактором роста фибробластов, трансформирующим фактором роста, фактором некроза опухоли и другими ангиопоэтинами рецептор эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGFR) является мощным индуктором ангиогенеза. Данный процесс характеризуется последовательностью событий, начинающейся с расширения сосудов, отделения перicyтов от сосудистой стенки с последующей пролиферацией эндотелиоцитов и формированием сосудистых клубочков, окруженных стромальными клетками. Оценка плотности микрососудов, а также «сосудистых почек» (кластеров эндотелиоцитов) — широко используемый метод для количественной оценки внутриопухолевого ангиогенеза [5]. CD34 — поверхностный антиген, экспрессирующийся в эндотелиальных клетках сосудов. Хотя CD34 обладает высокой чувствительностью и специфичностью, он не имеет избирательности в отношении эндотелия нормальных сосудов и сосудов опухоли. Другим иммуногистохимическим маркером для определения эндотелия микрососудов является CD 105 (эндоглин), экспрессирующийся только в эндотелии сосудов опухолевой ткани [6, 7]. Svagzdys et al., определяя плотность микрососудов после длительной лучевой терапии РПК, отметили, что период выживаемости увеличивался по мере уменьшения плотности сосудов в опухоли [8]. В исследовании Arimoto et al. показано, что прием бевацизумаба сопровождался уменьшением плотности микрососудов в опухоли прямой кишки [9]. Martins et al. установили, что экспрессия VEGF в случаях с метастазами и без таковых была одинаковой, тогда как по мере увеличения стадии РПК экспрессия данного маркера возрастала [10]. Кроме того, отмечена связь между экспрессией VEGF и метастатическим поражением лимфатических узлов при РПК. Выраженность экспрессии VEGF преобладала в группе пациентов с короткой общей выживаемостью в случае метастатического поражения лимфоузлов, тогда как экспрессия в группе с более продолжительной выживаемостью была менее интенсивна. При этом плотность микрососудов преобладала в случае выраженной экспрессии VEGF [11]. Имеются сведения о прогностической значимости плотности микрососудов при некоторых злокачественных новообразованиях, таких как рак мочевого пузыря, молочной железы,

почечно-клеточный рак. В частности, известно, что неоадьювантная химиотерапия рака молочной железы сопровождается развитием выраженного антиангиогенного эффекта, проявлявшегося уменьшением плотности микрососудов. Данный феномен коррелирует с увеличением экспрессии антиангиогенных факторов, при этом экспрессия VEGF сохранена [12]. При раке мочевого пузыря экспрессия CD34 в эндотелии микрососудов ассоциирована с высокой частотой рецидивов опухоли [13].

Материал и методы

Исследовался операционный материал от 130 больных раком прямой кишки урT₁₋₄N₀₋₂M₀ стадии, получавших комбинированное лечение в торако-абдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2000 по 2015 г. Средний возраст составил 57,6 ± 9,3 года. Мужчин было 85 (65,3 %), женщин — 45 (34,7 %).

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» (Германия). Гистологический тип рака прямой кишки устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (2010). В исследование включались только случаи с аденокарциномой. В паренхиматозном компоненте опухоли отдельно в слизистой оболочке, подслизистой основе, мышечном и серозном/адвентициальном слоях выделяли железистоподобные, криброзные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике. Применялись антитела фирмы Dako к CD34 (Clone QBEnd 10) и anti-VEGFR2 (Mouse monoclonal [E1C] to VEGF Receptor 2). На разной глубине инвазии опухоли изучалась плотность микрососудов и «сосудистых почек» новообразования, визуализированных с помощью позитивной экспрессии CD34 и VEGFR в эндотелии. Подсчитывалось количество микрососудов при увеличении ×400 в 10 полях зрения. В операционном материале исследовали все удаленные лимфатические узлы. В препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, выявляли их метастатическое поражение. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 10». Применялся критерий χ^2 . Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении плотности микрососудов и «сосудистых почек» в опухолевой ткани на различной

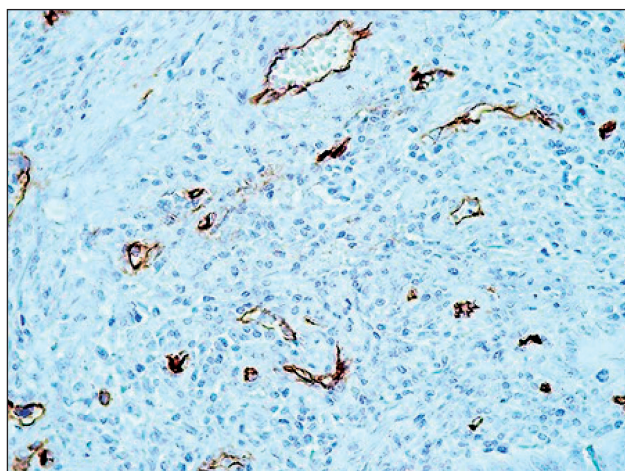


Рис. 1. Экспрессия CD 34 в опухолевых микрососудах и «сосудистых почках», ×400

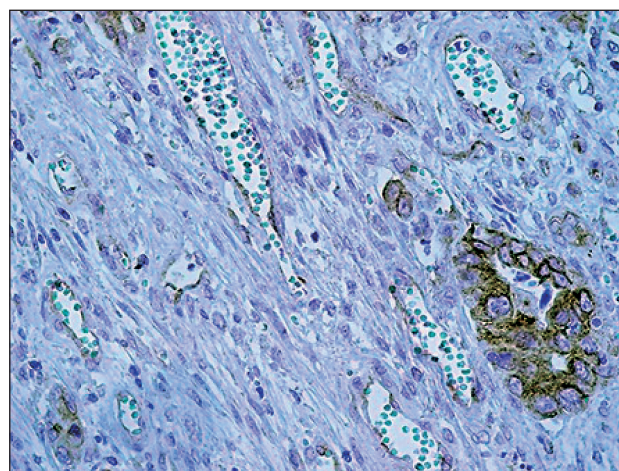


Рис. 2. Экспрессия VEGFR в опухолевых микрососудах и опухолевых структурах рака прямой кишки, ×400

Таблица 1

Связь плотности микрососудов (экспрессия CD34) с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Плотность микрососудов		F, p
	N ₀	N ₊	
Слизистая оболочка	6,9 ± 5,2 (n=91)	6,6 ± 3,4 (n=39)	F=0,05; p=0,81
Подслизистый слой	5,8 ± 4,2 (n=91)	8,1 ± 7,0 (n=39)	F=3,2; p=0,01
Мышечный слой	5,3 ± 4,7 (n=91)	7,0 ± 6,1 (n=39)	F=0,2; p=0,13
Серозная оболочка	0,8 ± 0,4 (n=91)	1,7 ± 0,8 (n=39)	F=3,2; p=0,07

Таблица 2

Связь плотности «сосудистых почек» (экспрессия CD34) с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Плотность «сосудистых почек»		F, p
	N ₀	N ₊	
Слизистая оболочка	4,0 ± 2,2 (n=91)	2,9 ± 2,6 (n=39)	F=1,18; p=0,27
Подслизистый слой	4,0 ± 3,2 (n=91)	3,9 ± 3,1 (n=39)	F=0,64; p=0,43
Мышечный слой	4,2 ± 3,4 (n=91)	3,8 ± 3,2 (n=39)	F=0,11; p=0,73
Серозная оболочка	0,6 ± 0,1 (n=91)	0,9 ± 0,2 (n=39)	F=0,50; p=0,47

Таблица 3

Связь плотности микрососудов (экспрессия VEGFR) с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Плотность микрососудов		F, p
	N ₀	N ₊	
Слизистая оболочка	1,4 ± 0,9 (n=91)	1,8 ± 1,2 (n=39)	F=0,91; p=0,34
Подслизистый слой	1,4 ± 1,1 (n=91)	1,6 ± 1,2 (n=39)	F=0,36; p=0,54
Мышечный слой	1,2 ± 0,5 (n=91)	1,2 ± 0,2 (n=39)	F=0,02; p=0,88
Серозная оболочка	0,2 ± 0,1 (n=91)	0,6 ± 0,3 (n=39)	F=2,07; p=0,15

Таблица 4

Связь плотности «сосудистых почек» (экспрессия VEGFR) с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки

Глубина инвазии	Плотность «сосудистых почек»		F, p
	N ₀	N ₊	
Слизистая оболочка	1,0 ± 0,9 (n=91)	1,2 ± 0,2 (n=39)	F=0,91; p=0,34
Подслизистый слой	1,4 ± 1,1 (n=91)	1,3 ± 1,1 (n=39)	F=0,06; p=0,80
Мышечный слой	1,2 ± 0,5 (n=91)	1,4 ± 0,3 (n=39)	F=0,11; p=0,73
Серозная оболочка	0,3 ± 0,1 (n=91)	0,3 ± 0,2 (n=39)	F=0,01; p=0,94

глубине инвазии с использованием антитела к CD34 (рис. 1) оказалось, что в подслизистом слое прямой кишки плотность микрососудов выше в случаях с наличием лимфогенных метастазов в сравнении с группой без лимфогенного метастазирования ($8,1 \pm 7,0$ и $5,8 \pm 4,2$; $F=3,2$; $p=0,01$) (табл. 1).

Плотность микрососудов в слизистой, мышечной, серозной оболочках прямой кишки не различалась в группах с наличием или отсутствием лимфогенных метастазов. Плотность «сосудистых почек» во всех слоях стенки прямой кишки не была связана с лимфогенным метастазированием (табл. 2).

Изучение аналогичных параметров неоангиогенеза в аденокарциномах прямой кишки с использованием антитела к VEGFR (рис. 2) выявило, что плотность микрососудов в слизистой оболочке, подслизистом и мышечном слоях, серозной оболочке прямой кишки не различалась в группах с наличием или отсутствием лимфогенных метастазов (табл. 3). Плотность «сосудистых почек» во всех слоях стенки прямой кишки не была связана с лимфогенным метастазированием (табл. 4).

Заключение

Проведенное исследование показало, что экспрессия молекулярно-биологических маркеров неоангиогенеза в опухолевой ткани при аденокарциноме прямой кишки связана с параметрами лимфогенного метастазирования. Следует отметить, что целесообразно выполнять изолированную оценку экспрессионных параметров показателей неоангиогенеза CD34 и VEGFR в опухолевой ткани в разных слоях стенки кишки. Выявленная закономерность увеличения плотности микрососудов в опухолевой ткани в подслизистом слое прямой кишки, отмеченная при позитивной экспрессии антитела к CD34, была ассоциирована с лимфогенным метастазированием. Подобный феномен может указывать на повышенный риск развития этого варианта опухолевой прогрессии уже на ранних стадиях заболевания. Плотность микрососудов, оцененная с использованием антитела к VEGFR не была связана с высоким риском лимфогенного метастазирования, что, несомненно, требует дальнейшего пристального изучения этого маркера в отношении его ассоциации с параметрами опухолевой прогрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Intern J Cancer*. 2015; 136 (5): E359–E386.
2. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции? Практическая онкология. 2014; 15 (2): 93–100.
3. Goel S., Duda D.G., Xu L., Munn L.L., Boucher Y., Fukumura D., Jain R.K. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev*. 2011 Jul; 91 (3): 1071–121. doi: 10.1152/physrev.00038.2010.
4. Oklu R., Walker T.G., Wicky S., Hesketh R.J. Angiogenesis and current antiangiogenic strategies for the treatment of cancer. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Dec; 21 (12): 1791–805. doi: 10.1016/j.jvir.2010.08.009.
5. Marioni G., Staffieri A., Manzato E., Ralli G., Lionello M., Giacomelli L., Prosenikliev V., Marchese-Ragona R., Busnardo A., Bolzetta F., Blandamura S. A higher CD105-assessed microvessel density and worse prognosis in elderly patients with laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Feb; 137 (2): 175–80. doi: 10.1001/archoto.2010.244.
6. Neri D., Bicknell R. The Discovery and Characterisation of Tumour Endothelial Markers. *Vascular Disruptive Agents for the Treatment of Cancer*. Springer New York, 2010; 31–48.
7. Seon B.K., Haba A., Matsuno F., Takahashi N., Tsujie M., She X., Harada N., Uneda S., Tsujie T., Toi H., Tsai H., Haruta Y. Endoglin-targeted cancer therapy. *Curr Drug Deliv*. 2011; 8 (1): 135–143.
8. Martins S.F., Reis R.M., Rodrigues A.M., Baltazar F., Longatto A. Role of endoglin and VEGF family expression in colorectal cancer prognosis and anti-angiogenic therapies. *World J Clin Oncol*. 2011; 2 (6): 272–80. doi: 10.5306/wjco.v2.i6.272.
9. Kimura Y., Morohashi S., Yoshizawa T., Suzuki T., Morohashi H., Sakamoto Y., Hakamada K. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor, thymidine phosphorylase and microvessel density in colorectal cancer. *Mol Med Rep*. 2016 Feb; 13 (2): 1551–7. doi: 10.3892/mmr.2015.4687.
10. Arimoto A., Uehara K., Tsuzuki T., Aiba T., Ebata T., Nagino M. Role of bevacizumab in neoadjuvant chemotherapy and its influence on microvessel density in rectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015 Oct; 20 (5): 935–42. doi: 10.1007/s10147-015-0818-3.
11. Svagzdys S., Lesauskaite V., Pavalkis D., Nedzelskienė I., Pranys D., Tamelis A. Microvessel density as new prognostic marker after radiotherapy in rectal cancer. *BMC Cancer*. 2009; 9: 95. doi: 10.1186/1471-2407-9-95.
12. Luengo-Gil G., González-Billalabeitia E., Chaves-Benito A., García Martínez E., García Garre E., Vicente V., Ayala de la Peña F. Effects of conventional neoadjuvant chemotherapy for breast cancer on tumor angiogenesis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jun; 151 (3): 577–87.
13. Ajili F., Kacem M., Tounsi H., Darouiche A., Enayfer E., Chebi M., Manai M., Boubaker S. Prognostic impact of angiogenesis in nonmuscle invasive bladder cancer as defined by microvessel density after immunohistochemical staining for CD34. *Ultrastruct Pathol*. 2012 Oct; 36 (5): 336–42.

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, Россия). 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, Россия). 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, заведующая 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

RELATIONSHIP BETWEEN PARAMETERS OF TUMOR NEOANGIOGENESIS AND LYMPHOGENOUS METASTASIS IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER

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

Angiogenesis (neoangiogenesis) characterized by the formation of new blood vessels from pre-existing vessels is the main condition for the intensive growth of the primary tumor. This process is characterized by a sequence of events beginning with vasodilation, separation of pericytes from the vascular wall with subsequent proliferation of endotheliocytes and formation of vascular glomeruli surrounded by stromal cells. Evaluation of the density of microvessels, as well as «vascular kidneys» (clusters of endotheliocytes) is the most widely used method for quantifying intracellular angiogenesis. **The purpose of the study** was to analyze the expression characteristics of markers of neoangiogenesis (CD34 and VEGFR) in tumor tissue and to evaluate their relationship with the parameters of lymphogenous metastasis in colorectal cancer. **Material and methods.** Surgical specimens from 130 patients with ypT₁₋₄N₀₋₂M₀ stage of rectal cancer, who were treated at the Thoracic and Abdominal Department of Tomsk Cancer Research Institute, were analyzed. The standard techniques for histological and immunohistochemical examinations were used. Diagnose was made according to WHO classification (2010). The study included only cases with rectal adenocarcinoma. **Results.** When studying the density of microvessels and «vascular budding» in a tumor tissue using an antibody to CD34, it turned out that the density of microvessels in the submucosal layer of the rectum was higher in cases with the presence of lymphogenous metastases than in cases without lymphogenous metastasis. The microvessel density determined by the antibody to VEGFR in the mucosa, submucosal and muscle layers, as well as in the serosa of the rectum did not differ between groups with the presence or absence of lymphogenous metastases. The density of «vascular kidneys» in all layers of the rectum wall was not associated with lymphogenous metastasis. **Conclusion.** The study showed that the expression of molecular-biological markers of neoangiogenesis in tumor tissue of patients with rectal adenocarcinoma was associated with the parameters of lymphogenous metastasis.

Key words: rectal cancer, expression, CD34, VEGFR, angiogenesis, lymphogenous metastasis.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Intern J Cancer*. 2015; 136 (5): E359–E386.
2. Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Ju. Cytorreductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytorreduction?). *Practical oncology*. 2014; 15 (2): 93–100. [in Russian]
3. Goel S., Duda D.G., Xu L., Munn L.L., Boucher Y., Fukumura D., Jain R.K. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev*. 2011 Jul; 91 (3): 1071–121. doi: 10.1152/physrev.00038.2010.
4. Oklu R., Walker T.G., Wicky S., Hesketh R.J. Angiogenesis and current antiangiogenic strategies for the treatment of cancer. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Dec; 21 (12): 1791–805. doi: 10.1016/j.jvir.2010.08.009.
5. Marioni G., Staffieri A., Manzo E., Ralli G., Lionello M., Giacomelli L., Prosenikliev V., Marchese-Ragona R., Busnardo A., Bolzetta F., Blandamura S. A higher CD105-assessed microvessel density and worse prognosis in elderly patients with laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Feb; 137 (2): 175–80. doi: 10.1001/archoto.2010.244.
6. Neri D., Bicknell R. The Discovery and Characterisation of Tumour Endothelial Markers. *Vascular Disruptive Agents for the Treatment of Cancer*. Springer New York, 2010; 31–48.
7. Seon B.K., Haba A., Matsuno F., Takahashi N., Tsujie M., She X., Harada N., Uneda S., Tsujie T., Toi H., Tsai H., Haruta Y. Endoglin-targeted cancer therapy. *Curr Drug Deliv*. 2011; 8 (1): 135–143.
8. Martins S.F., Reis R.M., Rodrigues A.M., Baltazar F., Longatto A. Role of endoglin and VEGF family expression in colorectal cancer prognosis and anti-angiogenic therapies. *World J Clin Oncol*. 2011; 2 (6): 272–80. doi: 10.5306/wjco.v2.i6.272.
9. Kimura Y., Morohashi S., Yoshizawa T., Suzuki T., Morohashi H., Sakamoto Y., Hakamada K. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor, thymidine phosphorylase and microvessel density in colorectal cancer. *Mol Med Rep*. 2016 Feb; 13 (2): 1551–7. doi: 10.3892/mmr.2015.4687
10. Arimoto A., Uehara K., Tsuzuki T., Aiba T., Ebata T., Nagino M. Role of bevacizumab in neoadjuvant chemotherapy and its influence on microvessel density in rectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015 Oct; 20 (5): 935–42. doi: 10.1007/s10147-015-0818-3.
11. Svagzdys S., Lesauskaite V., Pavalkis D., Nedzelskienė I., Pranys D., Tamelis A. Microvessel density as new prognostic marker after radiotherapy in rectal cancer. *BMC Cancer*. 2009; 9: 95. doi: 10.1186/1471-2407-9-95.
12. Luengo-Gil G., González-Billalabeitia E., Chaves-Benito A., García Martínez E., García Garre E., Vicente V., Ayala de la Peña F. Effects of conventional neoadjuvant chemotherapy for breast cancer on tumor angiogenesis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jun; 151 (3): 577–87.
13. Ajili F., Kacem M., Tounsi H., Darouiche A., Enayfer E., Chebi M., Manai M., Boubaker S. Prognostic impact of angiogenesis in nonmuscle invasive bladder cancer as defined by microvessel density after immunohistochemical staining for CD34. *Ultrastruct Pathol*. 2012 Oct; 36 (5): 336–42.

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-code: 5930-3160.

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

Kрахмаль Надежда В., 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-code: 1543-6546.

Рачковский Кирилл В., postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: kirillvr@yandex.ru. SPIN-code: 6814-7094.

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

Афанасьев Сергей Г., 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.

Вторушин Сергей В., 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: wtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2442-4720.

Завьялова Марина В., 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: Зуков Р.А., Слепов Е.В., Семёнов Э.В., Куртасова Л.М. Фенотипические особенности клеток осадка мочи больных неинвазивным раком мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 52–56. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-52-56.

For citation: Zukov R.A., Slepov E.V., Semonov E.V., Kurtasova L.M. Phenotypic features of cells of urine sediment of patients with non-invasive bladder cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 52–56. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-52-56.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК ОСАДКА МОЧИ БОЛЬНЫХ НЕИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Р.А. Зуков^{1,2}, Е.В. Слепов^{1,3}, Э.В. Семёнов^{1,2}, Л.М. Куртасова²

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», г. Красноярск¹

660133, г. Красноярск, ул. 1-ая Смоленская, 16. E-mail: zukov_rus@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск²

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

ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск³

660041, г. Красноярск, пр. Свободный, 79³

Аннотация

В мире ежегодно диагностируется более 430 тыс. новых случаев рака мочевого пузыря (РМП), при этом у 70–80 % больных выявляется неинвазивный рак. Для повышения эффективности раннего выявления рака мочевого пузыря необходимо использовать высокочувствительные методы диагностики, в основе которых лежит выявление различных онкомаркеров. В работе описано применение метода проточной цитометрии для определения поверхностных маркеров клеточного осадка мочи. Обнаружено повышение относительного содержания в клеточном осадке клеток, экспрессирующих поверхностный антиген CD13, у пациентов с неинвазивным раком мочевого пузыря по сравнению с показателями контрольной группы. В группе больных выявлено увеличение в осадке мочи в 4,8 раза клеток, экспрессирующих поверхностный антиген CD15, и в 4,9 раза клеток, экспрессирующих антиген CD45. В большинстве случаев при раке мочевого пузыря после комбинированного лечения отмечается рецидив опухолей. В связи с этим изучение зависимости уровня экспрессии поверхностных маркеров клеток осадка мочи от развития рецидива заболевания представляется актуальным. Отсутствие различий в количестве CD15⁺-клеток в осадке мочи у пациентов с развитием рецидива можно объяснить отсутствием разницы в пролиферативной активности рецидивирующих и нерецидивирующих опухолей. Большее количество CD13⁺-клеток в группе пациентов с развитием рецидива отражает глубину поражения органа. Эти данные важны, так как при более глубокой инвазии опухоли в подслизистый слой мочевого пузыря возникает большая вероятность нерадикального выполнения трансуретральной резекции и последующего развития рецидива заболевания. Таким образом, изучение содержания CD13⁺- и CD45⁺-клеток в осадке мочи дает важную информацию не только об инвазии опухоли в подслизистый слой, но и о вероятности возникновения рецидива рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: неинвазивный рак мочевого пузыря, рецидив, клеточный осадок мочи, поверхностные антигены.

В мире ежегодно диагностируется более 430 тыс. новых случаев рака мочевого пузыря (РМП). В структуре общей онкологической заболеваемости РМП составляет 3,1 % всех неоплазий и занимает 9-е ранговое место. Мужчины более чем в 4 раза чаще страдают данным заболеванием, 59 % случаев РМП регистрируется в экономически развитых странах [3]. В России ежегодно регистрируется более 16 тыс. новых случаев, что составляет 2,7 % всех злокачественных опухолей [1]. На момент первичного обращения у 70–80 % больных опухоль

локализована в пределах слизистого (Ta, Tis) или подслизистого слоя (стадия T₁) [4].

Неинвазивный характер исследования клеток осадка мочи, непосредственный контакт данной биологической среды с пораженным уротелием делают этот тест весьма перспективным индикатором возникновения РМП. Считается, что цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность при низкодифференцированных опухолях мочевого пузыря и низкую – при высокодифференцированных. Опубликовано большое

количество обзоров по изучению диагностической значимости молекулярных маркеров мочи. Некоторые тестовые системы – UroVysion, ImmunoCyt и др. – применяются в клинической практике, однако ни одна из них не признана стандартным диагностическим методом [3]. Учитывая приведенные данные, представляет интерес исследование клеток осадка мочи, экспрессирующих различные поверхностные антигены у больных неинвазивным РМП. Полученные данные могут представлять интерес в оценке особенностей биологического течения и диагностики заболевания.

Целью исследования явилось определение экспрессии поверхностных маркеров на клетках осадка мочи у больных неинвазивным РМП.

Материал и методы

В исследование было включено 85 пациентов с неинвазивным РМП (TaN_0M_0 , $TisN_0M_0$ или $T_1N_0M_0$), получавших лечение на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (КККОД). Порцию мочи пациентов забирали до проведения им трансуретральной резекции (ТУР). Полученные образцы мочи центрифугировали при 2 000 об/мин в течение 20 мин для осаждения клеточных элементов. После этого супернатант сливали, к осадку добавляли 2 мл забуференного физиологического раствора (PBS), проводили ресуспендирование путем пипетирования на протяжении 1–2 мин и центрифугировали при 2 000 об/мин в течение 10 мин. Описанную процедуру отмывки клеточного осадка проводили дважды. Далее супернатант сливали, к осадку добавляли 0,5 мл PBS, проводили

ресуспендирование путем пипетирования в течение 1–2 мин. К полученной клеточной взвеси добавляли моноклональные антитела к CD13, меченные фикоэритрином (PE – максимум флуоресценции на 578 нм, производитель BD Biosciences, США) в объеме 20 мкл. Перемешивали на персональном вортексе в течение 20 сек. Добавляли моноклональные антитела к CD15, меченные аллофикоцианином (APC – максимум флуоресценции на 657,5 нм, производитель BD Biosciences, США) в объеме 20 мкл. Перемешивали на персональном вортексе в течение 20 сек. Далее добавляли моноклональные антитела к CD45, меченные флуоресцеин изотиоцианатом (ФИТЦ – максимум флуоресценции на 518 нм, производитель BD Biosciences, США) в объеме 20 мкл. Перемешивали на персональном вортексе в течение 20 сек и убрали в темное место. Инкубацию клеточной взвеси проводили при комнатной температуре на протяжении 15 мин. После инкубации проводили измерение флуоресценции на проточном цитофлуорометре BD FACS Canto II (BectonDickinson, США).

Для формирования группы контроля аналогичным способом были исследованы клетки осадка мочи группы здоровых доноров (n=47).

После проведения ТУР всем пациентам проводилась внутривульварная химиотерапия митомицином 40 мг внутривульварно, 1 раз в нед, в течение 6–8 нед. Наблюдение за пациентами после окончания комбинированного лечения осуществлялось в течение 3 лет. На основании динамического наблюдения больные РМП были разделены на 2 группы: 1-я группа – с рецидивом заболевания (n=46); 2-я группа – без рецидива (n=35).

Таблица 1

Клинико-морфологическая характеристика изучаемых групп

Показатель		1-я группа (n=46)	2-я группа (n=39)
Степень дифференцировки опухоли	G1	34,9 %	250 %
	G2	53,5 %	58,7 %
	G3	11,6 %	16,3 %
	1	61,7 %	67,5 %
Количество выявленных очагов опухоли	2	10,6 %	4,4 %
	3	4,3 %	4,4 %
	>3	23,4 %	23,7 %
	Задняя стенка	23,9 %	29,8 %
Локализация опухоли	Передняя стенка	–	1,8 %
	Боковая стенка	41,3 %	35,1 %
	Верхушка	–	0,9 %
	Шейка	4,3 %	2,6 %
	Дно	26,1 %	26,3 %
	Множественная	4,3 %	3,5 %
	<1 см	19,1 %	16,7 %
Размер опухоли	1,0–1,9 см	21,3 %	23,7 %
	2,0–2,9 см	21,3 %	31,6 %
	3,0–3,9 см	27,7 %	17,5 %
	≥4 см	10,6 %	10,5 %

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica 7.0» (StatSoft, Inc., США). Данные представляли в виде Me (C25–C75) (где Me – медиана, C25 и C75 – интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й перцентилей).

Результаты и обсуждение

Основные клинико-морфологические особенности РМП оценивались по следующим показателям: степень дифференцировки опухоли (G), количество выявленных очагов опухолевого роста, локализация новообразования в мочевом пузыре и линейный размер опухоли (табл. 1). Проведенный анализ клинических и патоморфологических характеристик уротелиальной карциномы не выявил статистически значимых различий по распределению частот между сравниваемыми группами больных РМП.

Анализ фенотипических особенностей клеток осадка мочи у пациентов с неинвазивным РМП выявил значимое повышение относительного содержания в осадке мочи клеток, экспрессирующих поверхностный антиген CD13, по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 2). Кроме того, в группе больных с неинвазивным РМП обнаружено увеличение в осадке мочи в 4,8 раза ($p < 0,001$) клеток, экспрессирующих поверхностный антиген CD15, и в 4,9 раза ($p < 0,001$) клеток, экспрессирующих антиген CD45.

CD45 является общим лейкоцитарным антигеном. Содержание лейкоцитов в клеточном осадке мочи повышается при различных заболеваниях мочеполовой системы, в том числе и при злокачественных новообразованиях. Однако данный показатель характеризуется низкой специфичностью по отношению к заболеванию. По имеющимся данным литературы [2], CD13 экспрессируется на поверхности клеток подслизистого слоя мочевого пузыря. Кроме того, данный маркер фиксируется на поверхности клеток, развивающихся из эктодермального зародышевого листка – нервной ткани и лимфы. Превышение CD13⁺-клеток в группе пациентов с РМП по сравнению с относительно здоровыми донорами является свидетельством того, что в патологический процесс вовлечены не только клетки поверхностного эпителия. При этом на начальных этапах развития РМП в канце-

рогенез вовлекаются только поверхностные слои тканей органа. При распространении процесса на подслизистый слой часть клеток с определяемым поверхностным антигеном переносится в жидкую фазу и аккумулируется в клеточном осадке. Lewis-X-антиген, или CD15, является углеводной молекулой адгезии на поверхности активно делящихся клеток. Значительное содержание CD15⁺-клеток в осадке мочи свидетельствует о том, что патология сопровождается ростом пролиферативной активности клеток и нарушением межклеточного взаимодействия. Известно, что экспрессия генов, участвующих в синтезе данного рецептора, активизируется при РМП. Это также приводит к накоплению продукта данных генов.

Учитывая, что в большинстве случаев неинвазивного РМП отмечается рецидив опухолей после комбинированного лечения, значительный интерес представляет изучение зависимости уровня экспрессии поверхностных маркеров клеток осадка мочи от развития рецидива заболевания.

Результаты исследования установили повышение содержания в клеточном осадке мочи в 1-й группе больных РМП (с рецидивом заболевания), клеток, экспрессирующих поверхностный антиген CD13 ($p < 0,05$) и антиген CD45 ($p < 0,01$), относительно показателей, зарегистрированных во 2-й группе пациентов (без рецидива РМП). При этом количество клеток в осадке мочи, экспрессирующих поверхностный антиген CD15 в сравниваемых группах больных, не имело статистически значимых различий (табл. 3).

Отсутствие статистически значимых различий в количестве CD15⁺-клеток в осадке мочи у пациентов с развитием рецидива заболевания можно объяснить отсутствием принципиальной разницы в пролиферативной активности рецидивирующих и неретицидивирующих опухолей. Большее количество CD13⁺-клеток в группе пациентов с развитием рецидива РМП отражает глубину поражения органа. Очевидно, что при более глубокой инвазии опухоли в подслизистый слой мочевого пузыря возникает большая вероятность нерадикального выполнения ТУР и последующего рецидива.

Обращает на себя внимание интересная особенность в группе больных с рецидивом РМП: большее содержание лейкоцитов в моче относительно группы пациентов без рецидива заболе-

Таблица 2

Уровни экспрессии поверхностных антигенов на клетках осадка мочи

Показатель	Контрольная группа (n=47) Me (C25–C75)	Больные РМП (n=85) Me (C25–C75)	p
Количество CD13 ⁺ -клеток	1,90 (1,10–2,80) %	3,70 (1,60–8,20) %	$p < 0,05$
Количество CD15 ⁺ -клеток	1,30 (0,70–3,70) %	6,20 (2,80–14,1) %	$p < 0,001$
Количество CD45 ⁺ -клеток	0,85 (0,30–4,00) %	4,20 (1,80–8,00) %	$p < 0,001$

Примечание: p – уровень статистических различий по сравнению с показателями контрольной группы.

Таблица 3

Уровни экспрессии поверхностных антигенов на клетках осадка мочи у больных неинвазивным раком мочевого пузыря

Показатель	1-й группа (n=46) Me (C25-C75)	2-й группа (n=39) Me (C25-C75)	p
Количество CD13 ⁺ клеток	4,10 (3,00–8,10) %	2,60 (1,70–4,30) %	p<0,05
Количество CD15 ⁺ клеток	5,40 (4,10–12,30) %	5,95 (2,40–13,30) %	p>0,05
Количество CD45 ⁺ клеток	6,10 (4,00–7,90) %	2,70 (1,90–6,00) %	p<0,01

Примечание: p – уровень статистических различий по сравнению с показателями контрольной группы.

вания. Можно предположить, что особенностью рецидивирующих опухолей является способность их ухода из-под иммунологического надзора.

Заключение

Отсутствие значимых различий клинико-морфологических параметров в группах пациентов с различным течением неинвазивного рака мочевого пузыря свидетельствует о том, что развитие рецидива заболевания опосредуется индивидуальными биологическими особенностями уротелиальной карциномы. Выявленные различия демонстрируют особенности развития уротелиальной карциномы на ранних этапах канцерогенеза. Повышение содержания CD13⁺-клеток в осадке мочи может отражать воздействие растущего злокачественного новообразования на ткани подслизистого слоя органа. Увеличение поверхностных молекул адгезии и косвенное подтверждение наличия интенсивных процессов, ассоциированных с клеточным делением за счет увеличения относи-

тельного содержания CD15⁺-клеток в осадке мочи, свидетельствует о злокачественном потенциале обнаруженных изменений. Данное наблюдение подтверждает и выявленное увеличение в клеточном осадке мочи доли клеток иммунной системы, экспрессирующих CD45.

Полученные данные позволяют предположить, что уже на начальных этапах развития уротелиальной карциномы изучение экспрессии поверхностных антигенов в клеточном осадке мочи может помочь в оценке степени опухолевой инвазии в стенку мочевого пузыря. Кроме того, анализ содержания CD13⁺- и CD45⁺-клеток в осадке мочи предоставляет важную информацию не только об инвазии опухоли в подслизистый слой, но и о вероятности возникновения ее рецидива. Это позволит оптимизировать тактику ведения больных неинвазивным РМП при динамическом наблюдении после хирургического или комбинированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность). М. 2017; 250.
2. Alvin Y.L., Ricardo Z.N.V., Laura S.P. Bladder expression of CD cell surface antigens and cell-type-specific transcriptomes. *Cell Tissue Res.* 2012; 348 (3): 589–600. doi: 10.1007/s00441-012-1383-y.
3. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R., Kaasinen E., Böhle A., Palou-Redorta J., Rouprêt M.; *European Association of Urology*

(EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2011 Jun; 59 (6): 997–1008. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.017.

4. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [Internet]. 2014; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

Поступила 15.03.17

Принята в печать 15.05.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: zukov_rus@mail.ru. SPIN-код: 3632-8415.

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

Семёнов Эдуард Васильевич, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: Semenov_KrasGMU@mail.ru. SPIN-код: 5021-3613.

Куртасова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Россия). E-mail: sibmed_obozrenie@yandex.ru. SPIN-код: 3240-0401.

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

PHENOTYPIC FEATURES OF CELLS IN URINARY SEDIMENT OF PATIENTS WITH NON-INVASIVE BLADDER CANCER

R.A. Zukov^{1,2}, E.V. Slepov^{1,3}, E.V. Semonov^{1,2}, L.M. Kurtasova²

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia¹
16, 1-st Smolenskaya str., 660133-Krasnoyarsk, Russia¹

E-mail: zukov_rus@mail.ru¹

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia²
1, Partizana Zheleznyak str., 660022-Krasnoyarsk, Russia²

Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia³
79, Svobodny Avenue, 660041-Krasnoyarsk, Russia³

Abstract

More than 430,000 new cases of bladder cancer are diagnosed every year in the world, and approximately 70–80 % of patients present with non-invasive disease. To improve the effectiveness of early detection of bladder cancer, high sensitivity diagnostic tools should be used. In our study we used flow cytometry to determine surface markers in urinary sediment cells of patients with bladder cancer. The analysis of the phenotypic features of urinary sediment cells showed an increase in the relative content of CD13⁺ cells in patients with non-invasive bladder cancer in comparison with the control group. In addition, there was a 4.8-fold increase in cells expressing CD15 surface antigen ($p < 0.001$) and 4.9-fold increase in cells expressing CD45 surface antigen ($p < 0.001$). Considering the fact, that most patients with bladder cancer develop recurrence after treatment, we studied the relationship between the expression level of surface markers of urinary sediment cells and the development of disease recurrence. The absence of differences in the level of CD15⁺ cells in urinary sediment of patients with recurrent bladder cancer can be explained by the absence of differences in proliferative activity of recurrent and non-recurrent tumors. The higher level of CD13⁺ cells in patients with recurrent bladder cancer indicates greater depth of tumor invasion. It is obvious that the deeper the tumor invasion into the submucosal layer of the bladder, the greater the likelihood of non-radical transurethral resection and the development of disease recurrence. Thus, the analysis of the level of CD13⁺ and CD45⁺ cells in the urinary sediment can provide information on tumor invasion into the bladder submucosal layer and the risk of bladder cancer recurrence.

Key words: non-invasive bladder cancer, recurrence, urinary sediment, surface antigens.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinski V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia (incidence and mortality). M.: FGBU «MNIIOI im. P.A. Gercena» Ministry of Health of the Russian Federation. 2017; 250. [in Russian]
2. Alvin Y.L., Ricardo Z.N.V., Laura S.P. Bladder expression of CD cell surface antigens and cell-type-specific transcriptomes. *Cell Tissue Res.* 2012; 348(3): 589–600.
3. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R., Kaasinen E., Böhle A., Palou-Redorta J., Rouprêt M.; *European Association of Urology*

(EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2011 Jun; 59(6): 997–1008. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.017.

4. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [Internet]. 2014; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

Received 15.03.17
Accepted 15.05.17

ABOUT THE AUTHORS

Zukov Ruslan A., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, 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.

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

Kurtasova Ludmila M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Immunology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: sibmed_obozrenie@yandex.ru. SPIN-code: 3240-0401.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-57-64

УДК: 618.146-006.6-073.4-8

Для цитирования: Чекалова М.А., Мусаева З.Р.-Б., Кряжева В.С., Кузнецов В.В., Маргарян А.Г. Опыт ультразвукового исследования с контрастным усилением при диагностике рака шейки матки. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 57–64. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-57-64.

For citation: Chekalova M.A., Musaeva Z.R.-B., Kryazheva V.S. Kuznetsov V.V., Margaryan A.G. The experience of using ultrasound with contrast enhancement in the diagnosis of cervical cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 57–64. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-57-64.

ОПЫТ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

М.А. Чекалова, З.Р.-Б. Мусаева, В.С. Кряжева, В.В. Кузнецов,
А.Г. Маргарян

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, 115230, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: zalina_9373.doctor@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценить возможности контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) в диагностике местного распространения, регионарных и отдаленных метастазов рака шейки матки (РШМ). **Материал и методы.** Проанализированы результаты КУУЗИ четырех пациенток с диагнозом РШМ IB1–IVB стадий, находившихся на обследовании и стационарном лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с сентября по октябрь 2016 года. Ультразвуковое исследование проводили на аппарате «Hitachi Hi Vision Ascendus», рассмотрены особенности ультразвуковой картины в разные фазы накопления и выведения контрастного препарата Соновью. **Результаты.** Первый опыт использования контрастного усиления (КУ) при ультразвуковом исследовании (УЗИ) в диагностике местного распространения, регионарных и отдаленных метастазов РШМ позволил более детально изучить структуру опухоли и характер ее распространения. **Заключение.** Небольшое количество наблюдений не позволяет пока сделать серьезных выводов о возможностях этой современной технологии.

Ключевые слова: рак шейки матки, ультразвуковое исследование, контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, контрастное усиление.

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из наиболее частых и грозных заболеваний среди злокачественных новообразований у женского населения. РШМ занимает 2-е место среди всех онкогинекологических заболеваний женщин в России, заболеваемость в мире составляет 7,8 % из всех злокачественных новообразований, ежегодно регистрируется 528 тыс. новых больных и 266 тыс. смертей от этого заболевания. В 2013 г. в России было зарегистрировано 15 427 новых случаев рака шейки матки, т.е. на долю этой патологии в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями пришлось 5,3 %. С 2003 по 2013 г. отмечается прирост заболеваемости РШМ на 26,8 %, прирост абсолютного числа умерших с 1998 по 2013 г. составил 6,6 % [1]. В связи с вышеизложенным вопросы диагностики и лечения РШМ не теряют актуальности.

Подробная информация, полученная при использовании ультразвукового метода, оказывает существенную помощь врачу-гинекологу, сокращая время обследования пациентки для установления правильного диагноза и планирования адекватного лечения [2]. Однако растущие показатели смертности при РШМ свидетельствуют о недостаточной эффективности диагностики. Не теряют актуальности вопросы, касающиеся разработки четких критериев визуализации границ параметрической инвазии, распространения процесса на окружающие органы и стенки таза, метастазов в забрюшинные лимфатические узлы, в связи с чем оправдано стремление специалистов к поиску новых технологий для получения дополнительной информации. К ним относится контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ).

В последние годы КУУЗИ получило интенсивное развитие. Европейская федерация ассоциаций по ультразвуку в медицине и биологии (EFSUMB) выпустила первые Рекомендации по использованию контраста в эхографии в 2004 г., в основном при исследовании печени. Данный метод признан революционным в лучевой диагностике, приобрел популярность и при обследовании других органов, что получило отражение в следующем издании Клинических Рекомендаций EFSUMB в 2008 г. [3]. По мнению ряда авторов, метод не уступает в информативности КТ и МРТ при оценке очаговых поражений печени. Более того, обладает рядом преимуществ: отсутствие лучевой нагрузки, нефротоксичности, получение информации в режиме реального времени, относительно низкая стоимость и простота в применении [4]. В настоящее время в мире используется контрастный препарат Соновью для исследования очаговых поражений печени, почек, поджелудочной железы, при закрытой травме живота, полиорганном поражении, при новообразованиях молочной железы, при раке предстательной железы и др. [5]. Однако роль ультразвукового метода с контрастным усилением в гинекологии остается неопределенной. В литературе описаны единичные исследования, результаты которых противоречивы. В рекомендациях EFSUMB 2011 г. указано, что не достаточно к настоящему времени исследований, подтверждающих эффективность данного метода при диагностике рака тела матки (РТМ), в связи с чем не разработаны клинические показания для его проведения [3]. Ряд авторов отмечают, что КУУЗИ не превосходит данные традиционной эхографии в В-режиме при исследовании больных с гиперплазией эндометрия, внутриматочными полипами и РТМ, а также при оценке глубины инвазии в миометрий [6, 7].

В 2012 г. F. Piscaglia et al., проводя дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными опухолями яичников методом КУУЗИ, несмотря на некоторую разницу в средних значениях параметров, не получили ни одного клинически значимого показателя. При этом опухоли яичников без внутреннего накопления эхоконтрастного препарата оказались доброкачественными, вместе с тем авторы затруднялись утверждать тот факт, что наличие контрастирования следует расценивать как признак злокачественной опухоли [3]. Аналогичную картину описывают и при дифференциальной диагностике доброкачественных и пограничных опухолей яичников, так как не обнаружено специфики накопления эхоконтрастного препарата в обоих случаях. По мнению исследователей, эхография опухолей яичников с контрастным усилением (КУ) не превосходит УЗИ в серовальном режиме с доплерографией [3, 7–9].

Об использовании КУУЗИ при РШМ имеются единичные сообщения. При этом результаты КУУЗИ при РШМ аналогичны результатам исследо-

вания при РТМ. А.С. Testa et al. констатировали гомогенное распределение контрастного препарата в структуре опухоли и стромы шейки матки, в связи с чем не отметили преимущество КУУЗИ перед исследованием в В-режиме при РШМ [7].

Материал и методы

Нами исследованы ультразвуковым методом с последующим КУ 4 больных РШМ, находившихся на обследовании и стационарном лечении в РОНЦ им Н.Н. Блохина в период с сентября по октябрь 2016 г. Одной пациентке проведено хирургическое лечение, второй – комбинированная химиолучевая терапия, еще в 2 случаях – химиотерапия. Распределение по стадиям: у одной пациентки РШМ IB1 ($T_{1b1}N_xM_0$) стадии, у двух – РШМ IIB ($T_{2b}N_xM_0$), у одной – IVB ($T_{2b}N_1M_1$) стадии; по гистотипу: у одной пациентки – аденокарцинома, у двух – плоскоклеточный рак без орогования, у одной – плоскоклеточный рак, светлоклеточный вариант.

Пациенткам проведено УЗИ по стандартной методике и КУУЗИ на диагностическом приборе «Hitachi Hi Vision Ascendus». Для КУУЗИ использовали технологию Инверсия импульсов (Pulse inversion). В качестве контрастного препарата применяли препарат Соновью – препарат второго поколения для ультразвуковых исследований, который представляет собой суспензию микропузырьков (диаметром 2,5 мкм), окруженных упругой мембраной фосфолипидов. Микропузырьки наполнены инертным газом с низким уровнем растворимости в воде (гексафторид серы), который при попадании в кровь остается внутри микропузырьков [10]. Мембраны микропузырьков Соновью служат границей раздела фаз, обладают высоким уровнем сопротивления давлению. Это приводит к сильному обратному рассеиванию ультразвукового сигнала, выражающемуся в высокой эхогенности микропузырьков. При использовании традиционной технологии УЗИ удастся достичь 1000-кратного усиления. В результате высокочастотного ультразвукового воздействия происходит разрушение микропузырьков с потерей эхогенности контрастного вещества в течение нескольких секунд [11]. Микропузырьки перемещаются в организме посредством кровотока. Размеры пузырьков, сходные с размерами эритроцитов, позволяют им свободно проникать в капилляры, однако препятствуют их выходу из сосудистого русла и в межклеточное пространство, что отличает их от рентгеноконтрастных препаратов и парамагнетиков [12].

При стандартном УЗИ пациентов оценивали размеры, структуру изменений в шейке матки, характер инвазии в параметральную клетчатку, тело матки, наличие регионарных и отдаленных метастазов. Далее проводили анализ гемодинамики в выявленных новообразованиях с помощью доплеровских методик. После чего вводили через внутривенный катетер контрастное вещество с последующим ис-

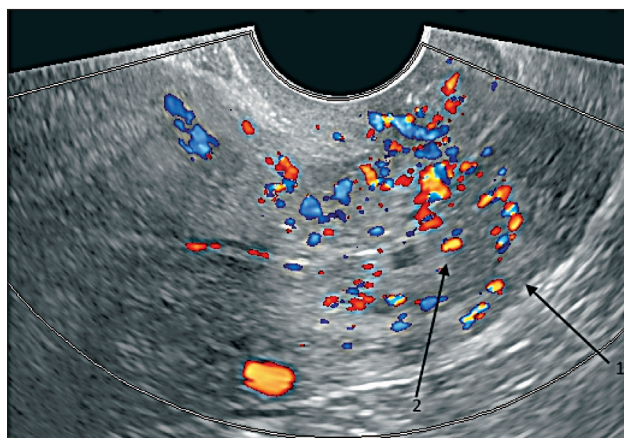


Рис. 1. Ультразвуковая томограмма образования шейки матки в режиме ЦДК пациентки с диагнозом рак шейки матки IB1 стадии, трансвагинальный доступ, продольная плоскость: 1) шейка матки; 2) опухоль в шейке матки

следованием шейки матки в специальном режиме для контрастного усиления, оценивая степень накопления в артериальную фазу и вымывания в венозную и позднюю фазу контрастного вещества в структуре опухоли.

Данные ультразвукового исследования сопоставлены с результатами послеоперационного морфологического заключения (в 1 наблюдении) и данными других методов визуализации.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов КУУЗИ в трех наблюдениях нами выявлены некоторые особенности. При ультразвуковом исследовании органов малого таза влагалищным датчиком в серошкальном режиме определяли опухоль в структуре шейки матки протяженностью 2,7–4,6 см, толщиной 1,9–3,2 см, шириной 2,5–4,0 см. У трех пациенток обнаружены

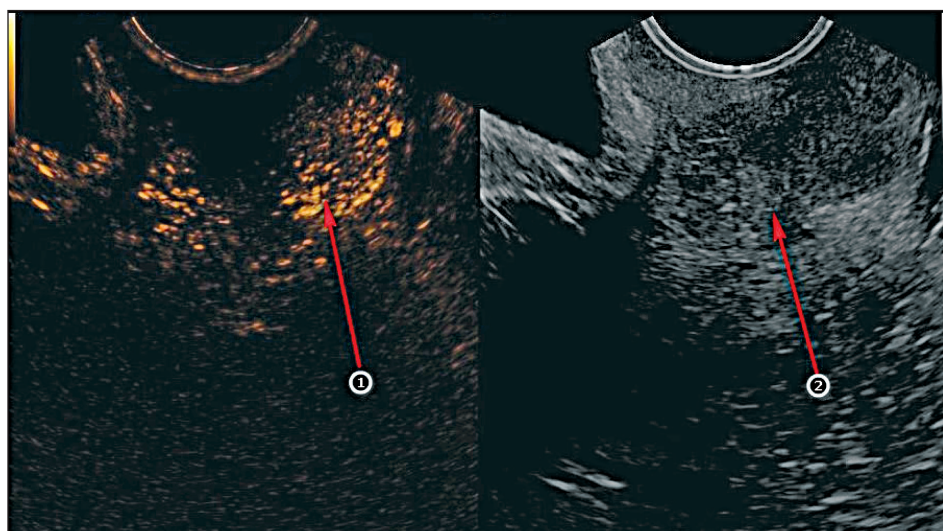


Рис. 2. Ультразвуковая томограмма образования шейки матки при КУУЗИ, трансвагинальный доступ, артериальная фаза (18 сек): 1) появление микропузырьков в периферических отделах опухоли; 2) опухоль шейки матки в серошкальном режиме

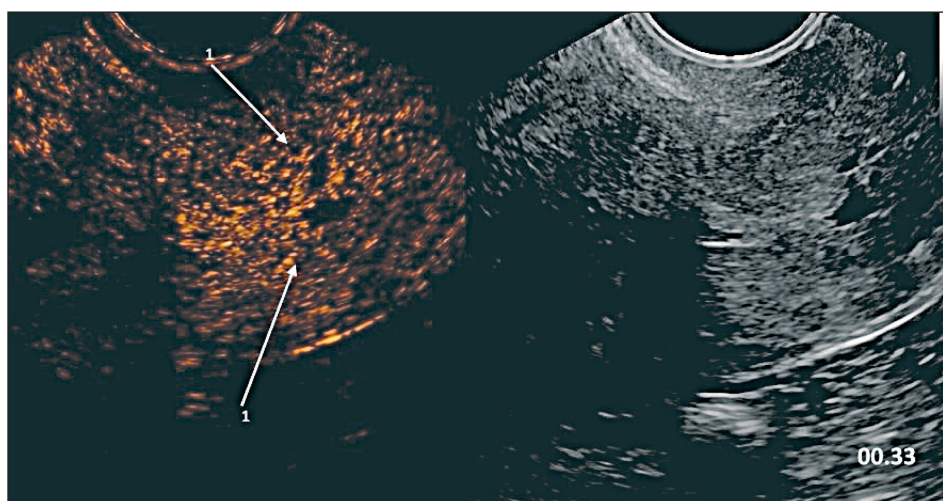


Рис. 3. Ультразвуковая томограмма образования шейки матки при КУУЗИ, трансвагинальный доступ, артериальная фаза (33 сек): опухоль шейки матки

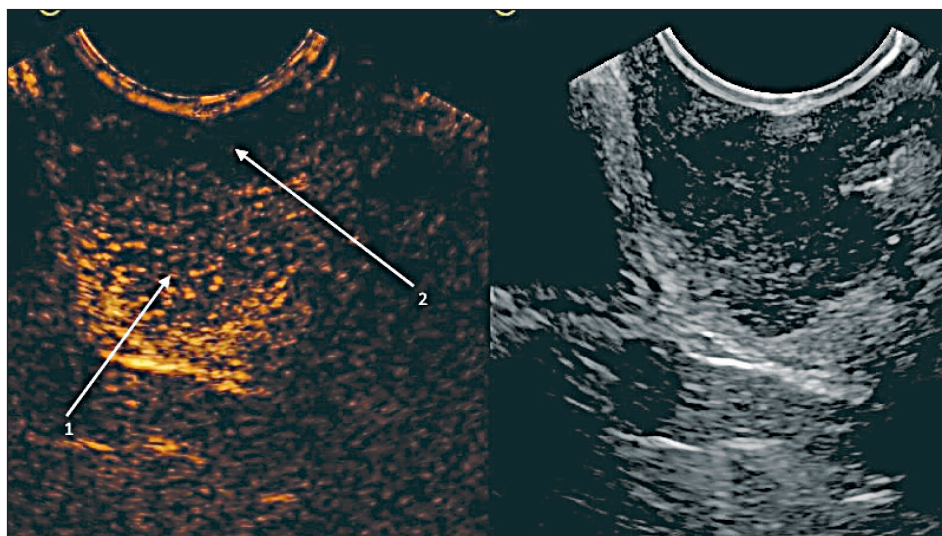


Рис. 4. Ультразвуковая томограмма образования шейки матки при КУУЗИ, венозная фаза (65 сек): 1) опухоль шейки матки; 3) анэхогенная зона

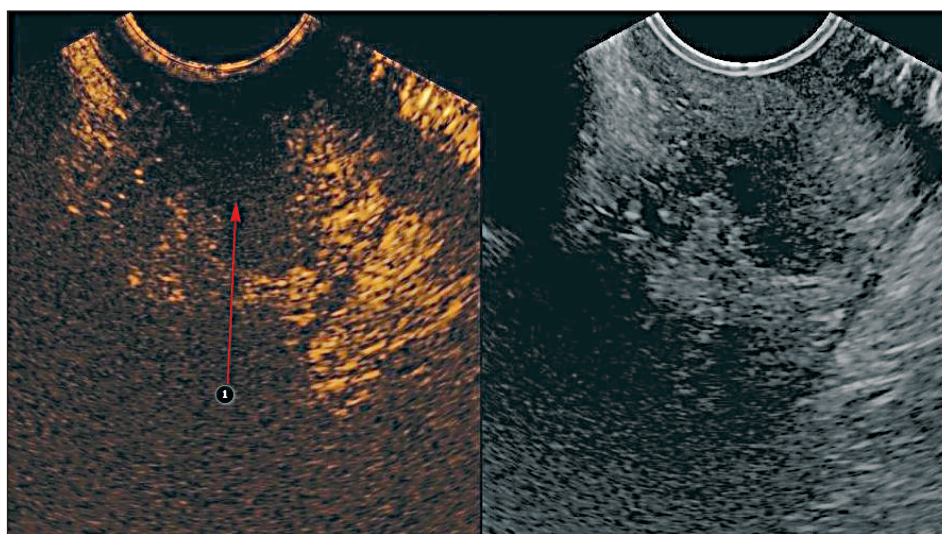


Рис. 5. Ультразвуковая томограмма образования шейки матки при КУУЗИ, трансвагинальный доступ, поздняя фаза (5–6 мин): 1) опухоль шейки матки становится полностью анэхогенной

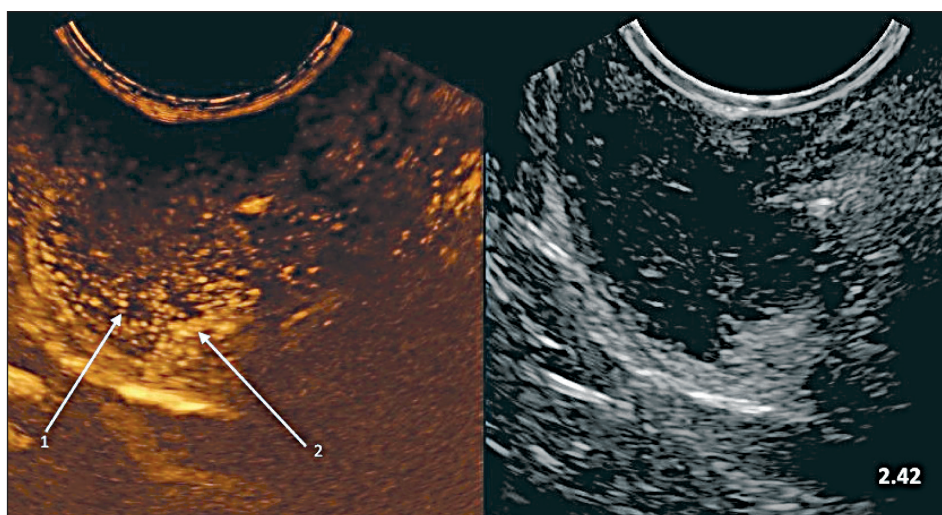


Рис. 6. Ультразвуковая томограмма образования при КУУЗИ в режиме MC-MTI, поздняя фаза (2 мин 42 сек): 1) сетчатый рисунок микропузырьков в структуре опухоли; 2) сплошная линия на границе с миометрием

признаки распространения на тело матки и инвазии стромы шейки больше $\frac{1}{2}$ ее толщины, в двух случаях – распространение на параметральную клетчатку. Структура опухоли во всех случаях была солидной, гипоехогенной, с выраженной васкуляризацией (рис. 1). У одной пациентки, помимо скопления патологически измененных сосудов, определяли и аваскулярные участки.

При КУУЗИ в артериальную фазу (15–45 сек) в структуре опухоли микропузырьки появились на 16–18 сек, при этом у одной из трех пациенток они были сконцентрированы в большей степени в периферических отделах опухоли (рис. 2, 3). В венозную фазу (45–100 сек) происходило вымывание препарата. При этом накопление оставшегося контраста в опухоли визуализировалось неомогенно, у двух пациенток микропузырьки концентрировались по периферии, а ближе к наружному зеву, вокруг датчика, появился анэхогенный участок, что может быть обусловлено, на наш взгляд, механическим сдавливанием сосудов (рис. 4). У одной пациентки контрастный препарат визуализировали равномерно по всей структуре опухоли, при этом более гиперэхогенные участки определяли в центральной части опухоли, ближе к локализации эндоцервикса. В неизменном миометрии на протяжении всего исследования препарат накапливался и выводился неинтенсивно, преобладала равномерная изоэхогенная структура.

Поздняя фаза (1,5–6 мин): в начале поздней фазы (на 2-й мин) контрастный препарат сохранился во всех тканях малого таза, однако значительно больше в структуре опухоли. С 3-й мин мы отметили снижение интенсивности накопления микропузырьков по мере вымывания препарата, постепенно структура опухоли становилась гипоехогенной, граница с миометрием «стиралась», становилась нечеткой. Ближе к 5–6-й мин опухоль визуализировалась как полностью анэхогенное образование (рис. 5).

Для улучшения визуализации структуры опухоли нами использована опция Motion-Compensated Microbubble Trace Imaging (MC-MTI). Это режим аккумуляции пузырьков, который в других источниках классифицируют как временную проекцию максимальной интенсивности (Temporal Maximum Projection Imaging), основан на способности микропузырьков разрушаться под воздействием высокоамплитудных ультразвуковых импульсов с высвобождением свободного газа, который хорошо рассеивает звуковые волны и дает сильный эхо-сигнал в течение короткого периода времени, в плоскости сканирования сразу после разрушения на место предыдущих направляются новые пузырьки, заполняя сосудистое русло в данной плоскости. Их треки прослеживаются и собираются в интегрированное изображение. Восполнение микропузырьков занимает около 5–10 сек: техника прерывистой визуализации с высоким механическим индексом через каждые несколько секунд для оценки

перфузии называется триггерной визуализацией [13, 14]. Иными словами, получается своего рода карта регистрации микропузырьков в одном скане за определенный промежуток времени, с помощью которой обеспечивается максимально детальная визуализация морфологии микрососудов. Время определяет специалист, проводящий исследование, включением данного режима. В ходе исследования у каждой из трех пациенток мы периодически использовали режим аккумуляции микропузырьков, что позволило получить более четкое изображение опухоли: у одной пациентки во время поздней фазы (на 2, 3 и 5-й мин) определяли границы опухоли выше уровня внутреннего маточного зева, у второй – на 2 мин 30 сек микропузырьки «выстраивались» таким образом, что визуализировался сетчатый сосудистый рисунок (рис. 6), у третьей пациентки – на 4-й мин в структуре гиперэхогенной опухоли определяли анэхогенные участки неправильной формы, вероятно, обусловленные некрозом.

Описание клинического случая

Пациентка Г., 28 лет, направлена в научно-консультативное отделение РОНЦ им. Н.Н. Блохина. По данным гистологического исследования биопсийного материала: инвазивный плоскоклеточный рак, светлоклеточный вариант.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза (22.09.16): печень не увеличена, контур ровный, в S2 определяется образование, диаметром 1,5 см. В области ворот печени без дополнительных образований. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Вены портальной системы не расширены. Желчный пузырь без особенностей. Поджелудочная железа не увеличена, однородная. Главный панкреатический проток не расширен. Селезенка не увеличена, без очаговых изменений. Левая почка обычных размеров, формы и расположения, слева полость не расширена, справа определяется пиелэктазия до 3,0 см. Правый мочеточник расширен до 1,1 см, левый не визуализируется. В проекции надпочечников дополнительные объемные образования отчетливо не определяются. Забрюшинные лимфоузлы: кзади от наружных подвздошных сосудов справа определяется конгломерат лимфоузлов (метастаз?), размерами 4,1×2,7 см, слева – единичные лимфоузлы размерами 1,8×0,9 см. Малый таз: матка увеличена, контур неровный из-за послеоперационного рубца (в анамнезе – кесарево сечение), с миоматозными узлами, диаметром до 1,5 см. Эндометрий – +0,4 см (вне фаз менструального цикла). Шейка матки гипертрофирована, в ее структуре опухоль толщиной 5,3 см, протяженностью 6,0 см, шириной 6,5 см, определяются признаки распространения на тело матки, на параметральную клетчатку с обеих сторон, нельзя исключить распространение на влагалищные своды. Мочевой пузырь – без эктофитных образований. Заключение: опухоль шейки матки, метастазы в забрюшинные лимфоузлы.

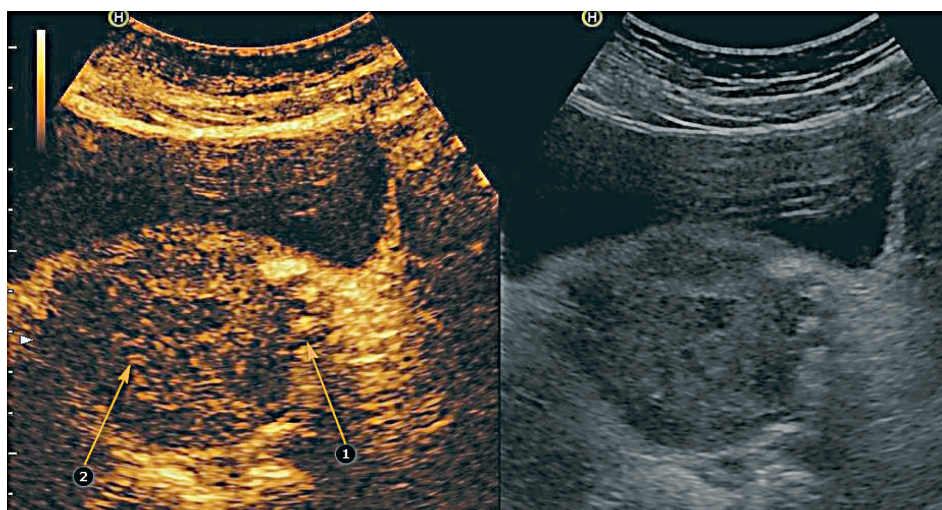


Рис. 7. Ультразвуковая томограмма органов малого таза при КУУЗИ, трансабдоминальный доступ, поперечная плоскость, поздняя фаза (6 мин): 1) опухоль шейки матки; 2) признаки инвазии параметральной клетчатки

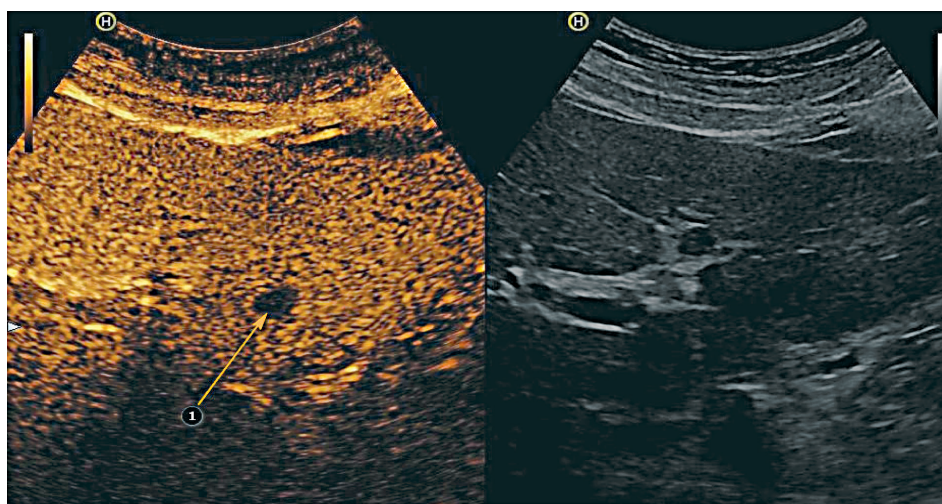


Рис. 8. Ультразвуковая томограмма печени при КУУЗИ, трансабдоминальный доступ, поперечная плоскость, поздняя фаза (1 мин 40 сек): 1) образование (метастаз) в печени анэхогенной структуры

Пилоэктазия справа. Изменения в печени следует дифференцировать между метастазом, каверзной гемангиомой и нодулярной гиперплазией.

При КУУЗИ: при исследовании забрюшинных лимфоузлов в артериальную фазу на 18-й сек началось накопление контрастного препарата в конгломерате лимфатических узлов кзади от наружных подвздошных сосудов справа. На 43-й сек, к началу венозной фазы, в его структуре появлялись гипэхогенные очаги, которые четко визуализировались на фоне циркулирующих микропузырьков в подвздошных сосудах. В позднюю фазу в результате постепенного вымывания микропузырьков, к началу 6-й мин определяемый конгломерат становился практически полностью анэхогенным. Следует отметить, что при использовании КУУЗИ размеры опухолевого конгломерата превысили размеры, определенные в серошкальном режиме.

Исследование органов малого таза и печени проведено только в венозную и позднюю фазу. При этом структура опухоли шейки матки после вымывания

препарата визуализировалась преимущественно анэхогенной. Определяли характерные признаки распространения на параметральную клетчатку (рис. 7).

Очаг во втором сегменте печени, выявленный в серошкальном режиме, в венозную и позднюю фазы визуализировался анэхогенным и не изменил изображения до 6-й мин (рис. 8). Подобный характер вымывания контраста (в соответствии с рекомендациями EFSUMB) специфичен для метастатического поражения [3].

Заключение

Использование КУУЗИ у больных РШМ позволяет более детально изучить структуру опухоли и характер ее распространения. Вместе с тем из-за небольшого числа наблюдений пока сложно делать выводы о значении этой методики для улучшения качества диагностики РШМ. Следует рассматривать КУУЗИ как метод, перспективный для дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015; 1: 6–15.
2. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. Курс лекций в 2 ч. М.; 2012.
3. Piscaglia F., Nolsøe C., Dietrich C.F., Cosgrove D.O., Gilja O.H., Bachmann Nielsen M., Albrecht T., Barozzi L., Bertolotto M., Catalano O., Claudon M., Clevert D.A., Correas J.M., D'Onofrio M., Drudi F.M., Eyding J., Giovannini M., Hocke M., Ignee A., Jung E.M., Klausner A.S., Lassau N., Leen E., Mathis G., Saffari A., Seidel G., Sidhu P.S., ter Haar G., Timmerman D., Weskott H.P. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in Med.* 2012; 33 (1): 33–59. doi: 10.1055/s-0031-1281676.
4. Азеев А.С., Чекалова М.А., Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Маргарян А.Г. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в диагностике метастатического поражения печени. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2016; 2: 9–16.
5. Сенча А.Н., Могутов М.С., Памрунов Ю.Н., Пеняева Э.И., Каушманова А.В., Сенча Е.А. Возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике рака щитовидной железы. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015; 6: 10–26.
6. Lieng M., Qvigstad E., Dahl G.F., Istre O. Flow differences between endometrial polyps and cancer: a prospective study using intravenous contrast-enhanced transvaginal color flow Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32 (7): 935–940.
7. Testa A.C., Ferrandina G., Fruscella E., Holsbeke C.V., Ferrazzi E., Leone F.P.G., Arduini D., Exacoustos C., Bokor D., Scambia G., Timmerman D. The Use of Contrast Transvaginal Sonography in the Diagnosis of Gynecologic Diseases. *J Ultrasound Med.* 2005; 24 (9): 1267–1278.
8. Testa A.C., Timmerman D., Exacoustos C., Fruscella E., Holsbeke C.V., Bokor D., Arduini D., Scambia G., Ferrandina G. The role of CnTI-SonoVue in the diagnosis of ovarian masses with papillary projections: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29 (5): 512–516.
9. Testa A.C., Timmerman D., Van Belle V., Fruscella E., Holsbeke C.V., Savelli L., Ferrazzi E., Leone F.P.G. Intravenous contrast ultrasound examination using contrast-tuned imaging (CnTITM) and the contrast medium SonoVue for discrimination between benign and malignant adnexal masses with solid components. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34 (6): 699–710.
10. Greus C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur. Radiol.* 2004; 14 (Supp. 8): 420–430.
11. Seidel G., Meyer K. Impact of ultrasound contrast agents in cerebrovascular diagnostics. *Eur J Ultrasound.* 2002; 16 (1–2): 81–90.
12. Morel D.R., Schwiager I., Hohn L., Terretaz J., Lul J.B., Cornioley Y.A., Schwiager M. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest. Radiol.* 2000; 35 (1): 80–85.
13. Wilson S.R., Jang H.J., Kim T.K., Iijima H., Kamiyama N., Burns P.N. Real-Time Temporal Maximum-Intensity-Projection Imaging of Hepatic Lesions with Contrast-Enhanced Sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 190 (3): 691–695.
14. Weskott H-P. Контрастная сонография. Бремен: Uni-Med; 2014; 20–23.

Поступила 4.03.17

Принята в печать 24.04.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чекалова Марина Альбертовна, доктор медицинский наук, профессор, руководитель группы амбулаторной ультразвуковой диагностики научно-консультативного отделения, НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: ch2me@yandex.ru. SPIN-код: 5221-8294.

Мусаева Залина Руслан-Бековна, ординатор группы амбулаторной ультразвуковой диагностики научно-консультативного отделения, НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: zalina_9373.doctor@mail.ru.

Кряжева Варвара Сергеевна, аспирант группы амбулаторной ультразвуковой диагностики научно-консультативного отделения, НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: salvaje2005@yandex.ru.

Кузнецов Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения, НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия).

Маргарян Армен Грителович, заведующий научно-консультативным отделением амбулаторных методов диагностики и лечения ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8397-2968.

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

THE EXPERIENCE OF USING ULTRASOUND WITH CONTRAST ENHANCEMENT IN THE DIAGNOSIS OF CERVICAL CANCER

M.A. Chekalova, Z.R.-B. Musaeva, V.S. Kryazheva, V.V. Kuznetsov, A.G. Margaryan

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia
23, Kashirskoe shosse, 115230-Moscow, Russia. E-mail: zalina_9373.doctor@mail.ru

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the value of contrast-enhanced ultrasound in detecting local spread, regional and distant metastases from cervical cancer. **Materials and methods.** The findings of contrast-enhanced ultrasound examination of 4 cervical cancer patients (IB1–IVB) treated at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center from September to October 2016 were evaluated. The HI VISION Ascendus device was used. Ultrasound patterns in different phases of

contrast-enhanced accumulation and excretion were analyzed. **Results.** Our first experience in using contrast-enhanced ultrasound in the detection of local spread, regional and distant metastases from cervical cancer allowed us to study the structure of the tumor and its spread in greater detail. **Conclusion.** A small number of observations do not yet allow us to draw serious conclusions about the capabilities of this modern technology.

Key words: cervical cancer, ultrasonography, contrast enhanced ultrasound, contrast enhancement.

REFERENCES

1. Axel E.A. Morbidity and mortality from tumors of the female reproductive system in Russia. *Gynecologic Oncology*. 2015; 1: 6–15. [in Russian]
2. Bulanov M.N. *Ultrasound gynecology*. Moscow; 2012. [in Russian]
3. Piscaglia F., Nolsøe C., Dietrich C.F., Cosgrove D.O., Gilja O.H., Bachmann Nielsen M., Albrecht T., Barozzi L., Bertolotto M., Catalano O., Claudon M., Clevert D.A., Correas J.M., D'Onofrio M., Drudi F.M., Eyding J., Giovannini M., Hocke M., Ignee A., Jung E.M., Klausner A.S., Lassau N., Leen E., Mathis G., Saftoiu A., Seidel G., Sidhu P.S., ter Haar G., Timmerman D., Weskott H.P. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in Med*. 2012; 33 (1): 33–59. doi: 10.1055/s-0031-1281676.
4. Ageev A.S., Chekalova M.A., Patyutko Yu.I., Polyakov A.N., Margaryan A.G. Ultrasound with contrast enhancement in the diagnosis of liver metastases. *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2016. 2: 9–16. [in Russian]
5. Sencha A.N., Mogutov M.S., Patrons, Y.N., Penyaeva E.I., Karmanova A.V., Sencha E.A. opportunities of ultrasound with contrast enhancement in the diagnosis of thyroid cancer. *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2015; 6: 10–26. [in Russian]
6. Lieng M., Qvigstad E., Dahl G.F., Istre O. Flow differences between endometrial polyps and cancer: a prospective study using intravenous contrast-enhanced transvaginal color flow Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 32 (7): 935–940.
7. Testa A.C., Ferrandina G., Fruscella E., Holsbeke C.V., Ferrazzi E., Leone F.P.G., Arduini D., Exacoustos C., Bocor D., Scambia G., Timmerman D. The Use of Contrast Transvaginal Sonography in the Diagnosis of Gynecologic Diseases. *J Ultrasound Med*. 2005; 24 (9): 1267–1278.
8. Testa A.C., Timmerman D., Exacoustos C., Fruscella E., Holsbeke C.V., Bocor D., Arduini D., Scambia G., Ferrandina G. The role of CnTI-SonoVue in the diagnosis of ovarian masses with papillary projections: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29 (5): 512–516.
9. Testa A.C., Timmerman D., Van Belle V., Fruscella E., Holsbeke C.V., Savelli L., Ferrazzi E., Leone F.P.G. Intravenous contrast ultrasound examination using contrast-tuned imaging (CnTITM) and the contrast medium SonoVue for discrimination between benign and malignant adnexal masses with solid components. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 34 (6): 699–710.
10. Greus C. Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur. Radiol*. 2004; 14 (Supp. 8): 420–430.
11. Seidel G., Meyer K. Impact of ultrasound contrast agents in cerebrovascular diagnostics. *Eur J Ultrasound*. 2002; 16 (1–2): 81–90.
12. Morel D.R., Schwieger I., Hohn L., Terrettaz J., Lul J.B., Cornioley Y.A., Schwieger M. Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue, a new contrast agent for ultrasound imaging. *Invest. Radiol*. 2000; 35 (1): 80–85.
13. Wilson S.R., Jang H.J., Kim T.K., Iijima H., Kamiyama N., Burns P.N. Real-Time Temporal Maximum-Intensity-Projection Imaging of Hepatic Lesions with Contrast-Enhanced Sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 190 (3): 691–695.
14. Weskott H.-P. Contrast sonography. Ed. The 2nd. Bremen: Uni-Med; 2014; 20–23. [in Russian]

Received 4.03.17
Accepted 24.04.17

ABOUT THE AUTHORS

Chekalova Marina A., MD, DSc, Professor, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: ch2me@yandex.ru. SPIN-code: 5221-8294.

Musaeva Zalina R.-B., MD, the resident, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: zalina_9373.doc-tor@mail.ru.

Kryazheva Varvara S., MD, Postgraduate, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: salvaje2005@yandex.ru.

Kuznetsov Viktor V., MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Gynecology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia).

Margaryan Armen G., MD, Head of Department, scientific Advisory outpatient diagnostic and treatment methods, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). SPIN-code: 8397-2968.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78

УДК: 616-006.04-002-08

Для цитирования: Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Денисов Е.В., Исаева А.В. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 65–78. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78.

For citation: Savelieva O.E., Perelmutter V.M., Tashireva L.A., Denisov E.V., Isaeva A.V. Inflammation as a therapeutic target in the complex treatment of malignant tumors. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 65–78. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78.

ВОСПАЛЕНИЕ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**О.Е. Савельева, В.М. Перельмутер, Л.А. Таширева,
Е.В. Денисов, А.В. Исаева**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: olga.sav.1980@gmail.com.

Аннотация

В обзоре анализируется роль воспаления в канцерогенезе, развитии опухоли и метастазировании. Обобщены многочисленные данные об эффективности противовоспалительных препаратов с целью профилактики и вспомогательной терапии опухолевой болезни. Обсуждены механизмы действия и причины противоречивости результатов использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Разнонаправленность эффектов может быть обусловлена особенностями иммунновоспалительных реакций, реализующихся в процессе канцерогенеза и развития опухолей, которые еще предстоит изучить. Обращается внимание на избирательность эффектов НПВП в отношении разных нозологических форм опухолей и противоположный характер противоопухолевых эффектов препаратов, относящихся по механизму действия к одной группе. Сделано заключение, что неудачи применения НПВП с профилактической и лечебной целью чаще возникают при карциномах, происходящих из плоского эпителия. Анализ литературы позволяет прийти к заключению, что имеются неоспоримые данные, позволяющие включать противовоспалительные препараты в существующие схемы противоопухолевого лечения при некоторых нозологических формах с определением молекулярных предикторов эффекта. Противовоспалительная терапия позволит устранить факторы, способствующие приобретению опухолевыми клетками инвазивных и метастатических свойств и формированию опухолевых и преметастатических ниш, а значит, развитию метастазов и рецидивов опухоли. Особенно перспективны при солидных опухолях определенные неселективные (аспирин) и селективные (целекоксиб) НПВП.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, воспаление, противовоспалительная терапия, провоспалительный статус.

Предположения о связи между воспалением и раком были сделаны ещё в XIX веке [1, 2]. Воспаление рассматривается в качестве ключевого фактора, предопределяющего развитие и прогрессирование опухолевой болезни [3]. Эпидемиологические и экспериментальные исследования показывают, что развитию некоторых злокачественных новообразований часто предшествует хроническое воспаление (например, язвенный колит, гастрит, хронический обструктивный бронхит). Кроме того, канцерогенные факторы, вызывающие опухолевую трансформацию, могут способствовать продукции медиаторов воспаления.

Это наблюдается и при развитии опухолей, патогенетически не связанных с воспалительными процессами, например при раке молочной железы [1]. Известны факты, доказывающие, что заболеваемость раком снижается у лиц, принимающих противовоспалительные препараты [1–3]. К тому же имеются данные, что воспаление, возникающее в результате оперативного удаления первичной опухоли, увеличивает риск развития метастазов и рецидивов в раннем послеоперационном периоде. Применение в этот период противовоспалительных препаратов препятствует возникновению рецидивов [4].

Воспаление является ключевым процессом, определяющим характер влияния микроокружения на опухоль [5]. Хроническое воспаление тесно связано с опухолевой прогрессией и метастазированием при различных опухолевых заболеваниях. Лейкоциты, присутствующие в пределах опухоли, стимулируют опухолевый рост, инвазию и ангиогенез. Воспаление может способствовать процессу диссеминации опухолевых клеток путем продукции воспалительными клетками медиаторов, таких как простатгландины, а также с помощью цитокинов и MMPs, которые повышают проницаемость сосудов и способствуют выходу опухолевых клеток в сосуды [6]. После интраваскулярной циркуляции опухолевые клетки взаимодействуют в органе-мишени с иммунокомпетентными и стромальными клетками и начинают пролиферировать, формируя метастазы [7]. Некоторые из этих клеток микроокружения могут быть уже рекрутированы в преметастатическую нишу в ответ на генерируемые опухолью провоспалительные сигналы до прибытия опухолевых клеток [8].

В ряде случаев условия, определяющие развитие и локализацию будущих метастазов, независимы от влияний первичной опухоли. Так, фокусы хронического персистирующего воспаления, являющиеся, как предполагается, потенциальными пренишами [9], а затем и преметастатическими нишами [10], могут возникать задолго до развития самой первичной опухоли. Однако для формирования прениши подходит не всякий очаг хронического продуктивного воспаления. Следует отметить, что в одних случаях участниками хронического воспаления служат лимфоциты Th1 типа со своим спектром цитокинов и макрофаги M1 типа, которые, как известно, оказывают противоопухолевые эффекты, в других – Th2 лимфоциты и M2 макрофаги, которые, напротив, способствуют росту и прогрессированию опухоли. Такие существенные различия не могут не отразиться на способности воспалительного инфильтрата выполнять функцию прениши [11, 12].

Таким образом, таргетное воздействие на воспалительный процесс представляет большой интерес с точки зрения влияния на процессы канцерогенеза, опухолевого роста и прогрессирования. Оценка маркеров воспаления и включение противовоспалительных препаратов в схемы противоопухолевой терапии могут способствовать повышению эффективности основных методов лечения, снижению риска возникновения метастазов и рецидивов опухоли и повышению показателей общей выживаемости онкологических пациентов.

Применение противовоспалительных препаратов для профилактики возникновения, метастазирования и рецидивирования злокачественных опухолей

К наиболее часто используемым при лечении злокачественных новообразований противовоспа-

лительным препаратам относят глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). ГК могут оказывать как позитивные, так и негативные эффекты в отношении опухоли. Синтетические ГК, такие как дексаметазон, включены в протоколы химиотерапии для гематологических опухолей [13]. Целесообразность применения ГК в виде монотерапии или в сочетании с химиотерапией для негематологических опухолей определяется гистотипом первичной опухоли и длительностью лечения.

Глюкокортикоиды обладают более сильным противовоспалительным действием по сравнению с НПВП. Однако выраженное иммуносупрессорное действие ГК ограничивает их применение в лечении опухолей [14]. Так, имеются данные об увеличении риска развития злокачественных новообразований, возникновении отдаленных рецидивов опухоли, снижении безрецидивной выживаемости пациентов при периперационном применении ГК [15, 16]. Кроме того, ГК могут индуцировать химиорезистентность к различным цитотоксическим агентам [17]. В связи с вышеизложенным далее мы сосредоточили наше внимание на оценке возможности использования НПВП для лечения злокачественных опухолей.

Опыт применения неселективных ингибиторов ЦОГ для профилактики и лечения опухоли, её метастазов и рецидивов

Возможность использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в онкологии определяется существенной ролью ЦОГ-2, которая активно экспрессируется опухолевыми клетками [18]. Снижение риска развития злокачественных опухолей у людей, дополнительно принимающих НПВП, было отмечено в ходе эпидемиологических и масштабных когортных исследований. По данным HPFS (Health Professional Follow-up Study), среди 47900 мужчин в возрасте 40–75 лет у лиц, регулярно принимающих неселективный ингибитор ЦОГ аспирин более двух раз в неделю на протяжении не менее 2 лет, частота развития рака толстой кишки была на треть ниже по сравнению с лицами, не принимающими этот препарат [19]. Сходные результаты были получены в ходе NHS (Nurses' Health Study). Среди женщин, принимавших аспирин не менее 4 раз в неделю, частота выявления рака толстой кишки оказалась ниже в 2 раза, среди получавших иные НПВП в дозе не менее 2 таблеток в неделю – более чем на 25 % [20].

Хороший результат показало использование НПВП для профилактики рака молочной железы. Был проведен метаанализ 33 когортных исследований, в которых оценивался риск развития рака молочной железы на фоне регулярного приема аспирина и других НПВП. Снижение риска новообразований составило примерно 25 % [21].

Сходные данные были получены в ходе метаанализа когортных исследований в отношении

рака иной локализации. Так, при проведении 3 проспективных когортных исследований среди 262 680 мужчин и 246 162 женщин в возрасте 40–75 лет было установлено, что при регулярном использовании аспирина и других НПВП риск возникновения рака мочевого пузыря снижался на 25 % [22], при метаанализе 17 когортных исследований рака легкого – на 28 %, при метаанализе 18 когортных исследований рака предстательной железы – на 27 % [21]. Кроме того, имеются данные метаанализа 8 когортных исследований и 15 исследований случай-контроль о снижении риска развития рака яичника [23].

Однако были получены и противоположные результаты в отношении влияния НПВП на риск возникновения опухоли. В. Zhang et al. продемонстрировали отсутствие профилактического эффекта НПВП в отношении риска развития плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи [24]. Примечательно, что существуют нозологии, при которых НПВП могут оказывать разнонаправленное действие. Примером такой нозологии служит рак поджелудочной железы. Исследования P.M. Rothwell et al. показали, что ежедневное использование аспирина приводило к значительному снижению смертности при раке поджелудочной железы [25]. Однако в результате проспективного исследования 88 378 женщин E. Schernhammer et al. пришли к заключению о негативном влиянии аспирина на риск развития рака поджелудочной железы [26]. Метаанализ 3 исследований «случай-контроль», 7 когортных исследований и 1 рандомизированного исследования не показал связи между приемом аспирина и других НПВП с риском развития рака поджелудочной железы [27, 28]. Подобная противоречивость эффектов НПВП может быть обусловлена их влиянием не только непосредственно на ЦОГ-2, но и на другие мишени, участвующие в росте и развитии опухоли. Так, имеются данные, что селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб угнетает рост опухоли и ангиогенез при ЦОГ-2-позитивном раке поджелудочной железы, тогда как при ЦОГ-2-негативном раке поджелудочной железы он, наоборот, способствует ангиогенезу и росту опухоли [29].

Применение НПВП эффективно не только для профилактики, но и при их включении в схемы лечения первичной опухоли. В 2012 г. в Нидерландах было проведено ретроспективное исследование пациентов с колоректальным раком в возрасте старше 70 лет. Было установлено, что общая выживаемость пациентов, принимавших аспирин в дозе 80 мг после постановки диагноза, была выше, чем у больных, его не получавших. Там же было проведено исследование 4481 больного с аналогичным диагнозом, отобранного из Эйндховен канцер-регистра в период с 1998 по 2007 г. У пациентов, принимавших аспирин, показатели выживаемости были выше по сравнению с больными, не использо-

вавшими данный препарат. Следует отметить, что данный положительный эффект наблюдался только у больных раком толстой кишки, при раке прямой кишки подобной закономерности обнаружено не было. Использование других НПВС было связано со снижением общей выживаемости [30].

Подобные результаты были получены и в Великобритании, где когортные исследования 13 994 пациентов с диагнозом колоректального рака показали, что общая 5-летняя выживаемость среди пациентов, принимавших аспирин, была несколько выше. Этот эффект наблюдался только у пациентов, принимавших аспирин до постановки диагноза рака толстой кишки. Следует обратить внимание, что общая 10-летняя выживаемость у этих пациентов снижалась. При использовании других НПВП существенного эффекта обнаружено не было [31].

В Шотландии были проведены исследования влияния аспирина на выживаемость пациенток после постановки диагноза первичной инвазивной карциномы молочной железы. В исследовании участвовали 4627 женщин. Эти популяционные когортные исследования показали, что назначение низких доз аспирина после постановки диагноза рака молочной железы связано с уменьшением риска смертности, в том числе и канцерспецифической. Механизмы данного защитного эффекта требуют дальнейшего изучения. Проспективные рандомизированные клинические исследования могут оценить эффективность аспирина для конкретных подгрупп пациентов в ближайшем будущем [32].

Имеются данные об эффективности НПВП не только для профилактики и комплексного лечения первичной опухоли, но и её метастазирования. Так, F. Ogawa et al. показали, что назначение аспирина дважды в день, после интрапульмонального введения мышам опухолевых клеток линии LLC-GFP, ингибирует метастазирование опухоли в лимфатические узлы без влияния на первичную опухоль. Кроме того, применение аспирина увеличивало общую выживаемость экспериментальных животных [33]. G. Zhang et al. на той же модели с введением LLC-GFP мышам показали, что совместное назначение ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба и растворимой эпоксидгидролазы приводит к супрессии первичной опухоли и метастазирования [34].

Одним из существенных факторов, способствующих развитию метастазов и рецидивов опухоли, является воспаление, развивающееся в ответ на хирургическое вмешательство, которое на сегодняшний день остается основным методом лечения солидных опухолей [4]. Этот феномен объясняется действием нескольких факторов. Во-первых, любое хирургическое вмешательство – это травма, на которую организм отвечает воспалением. P. Forget et al. показали, что системное воспаление является важным прогностическим фактором в процессе и

после хирургического удаления опухоли [35]. Выраженность, сроки и характер каждого конкретного воспалительного ответа зависят от причины, локализации, площади поражения и общего состояния макроорганизма [36].

Воспалительная реакция является неотъемлемой частью репаративных процессов при повреждении тканей. При удалении опухоли образуется большое количество ПГЕ-2, который увеличивает сосудистую проницаемость и способствует интравазации опухолевых клеток [4, 5], которые, вероятно, затем могут рекрутироваться в очаг воспаления, возникшего на месте хирургической травмы, и обеспечивают рецидив опухоли.

Кроме того, как полагают, в послеоперационном периоде отмечается глубокая депрессия противоопухолевого клеточного иммунитета, которая, по меньшей мере, частично обусловлена метаболическими и гормональными изменениями, индуцированными «стресс-реакцией» при хирургическом вмешательстве [37]. Другие вероятные причины иммунодепрессии связаны с действием Treg (T regulator lymphocytes), TAM (tumour-associated macrophages), нейтрофилов, MDSC (myeloid-derived suppressor cells), избыточной экспрессией в опухолевых и иммунных клетках-супрессорах ЦОГ-2 и, следовательно, ПГЕ2, способствующего росту опухоли непосредственно, и косвенно, путем угнетения клеточного иммунитета, а также цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α), которые увеличивают количество и активацию клеток-супрессоров [38].

В связи с этим ожидается, что использование в послеоперационном периоде противовоспалительных препаратов будет способствовать снижению риска возникновения ранних рецидивов опухоли и увеличению безрецидивной выживаемости пациентов. P. Forget et al. исследовали риск возникновения ранних рецидивов рака молочной железы у 327 пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от интраоперационно применяемых анальгетиков (кеторолак, суфентанил, клонидин, кетамин, пиритрамид, диклофенак). Результаты демонстрируют значительное снижение количества ранних рецидивов и увеличение безрецидивной выживаемости пациентов в сроки более 4 лет после оперативного лечения при периоперационном применении кеторолака (в дозе 20 мг для пациентов с массой тела до 60 кг и 30 мг для пациентов с массой тела более 60 кг) [39].

В настоящее время ведется поиск потенциальных биомаркеров эффективности профилактики и ответа рака на НПВП в адьювантной терапии. Исследуя случай-контроль, M.L. Slattery et al. показали, что использование НПВС для снижения риска развития рака толстой и прямой кишки у носителей варианта аллеля rs7656411 TLR2 и TLR3 rs11721827 оказалось более эффективным, чем у гомозиготных носителей дикого типа [40]. В 2009 г. A.T. Chan et al. методом иммуоокрашивания

оценивали гиперэкспрессию ЦОГ-2 в подгруппе из 459 пациентов, которые получали аспирин после выявления рака прямой кишки [41]. Они установили, что применение аспирина у пациентов с гиперэкспрессией ЦОГ-2 в опухоли было связано со снижением риска канцерспецифической смертности.

В качестве потенциального биомаркера были исследованы мутации гена PIK3CA (фосфатидилинозит-4,5-бифосфоната 3-киназы). Было показано, что мутации в гене PIK3CA встречаются при ряде злокачественных опухолей, в том числе раке ободочной и прямой кишки, молочной железы, желудка, яичников и головного мозга. PIK3CA мутации были зарегистрированы в 10–20 % случаев колоректальных опухолей, совместные мутации в экзоне 9 и 20 приводили к увеличению синтеза ПГЕ-2 и ингибированию апоптоза опухолевых клеток толстой кишки. X. Liao et al. получили поразительные результаты по снижению канцерспецифической смертности и увеличению общей выживаемости при колоректальном раке у пациентов с мутантным PIK3CA, которые использовали аспирин регулярно после постановки диагноза по сравнению с пациентами, не принимавшими аспирин [42]. Не менее важным было очевидное отсутствие влияния аспирина на опухоли с диким типом PIK3CA [42, 43]. В связи с недостатком клинических данных эти потенциальные биомаркеры требуют дополнительного изучения.

Опыт применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 при злокачественных опухолях

Первый опыт клинического использования селективных НПВП для профилактики развития опухолей толстой кишки был связан с лечением семейного аденоматозного полипоза, при котором была доказана эффективность целекоксиба: он уменьшал количество полипов на 28 % [44]. Эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 для профилактики рецидивов sporadic аденомы толстой кишки была доказана результатами серии длительных рандомизированных клинических исследований: APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx study, NCT00282386), PreSAP (Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps, NCT00141193) и APC (Adenoma Prevention with Celecoxib, NCT00005094). Хотя два из этих исследований (APPROVe и APC) были прекращены из-за развития кардиоваскулярных осложнений, их результаты подтвердили терапевтическое действие НПВП [45, 46].

Применение коксибов в онкологии не ограничивается профилактикой колоректальной неоплазии. Имеются данные о положительном влиянии НПВП при лечении первичной опухоли. Так, H.B. Xu et al. на мышинной модели химиорезистентного рака желудка показали, что целекоксиб усиливает цитотоксические эффекты цисплатина [47]. Получены данные о повышении эффективности химиотера-

пии рака легкого доцетакселом при использовании целекоксиба [48].

Коксибы рассматривают также как потенциальное средство профилактики рака предстательной железы. Имеются данные об эффективности селективных ингибиторов ЦОГ-2 в профилактике рецидивов рака предстательной железы (РПЖ). В работе R. Pruthi et al. 12 больных РПЖ, перенесших простатэктомию и радиотерапию, у которых после лечения отмечалось существенное повышение маркера рецидива – уровня простат-специфического антигена (ПСА), – получали целекоксиб в дозе 400 мг/сут в течение 12 мес. У 8 из 12 больных отмечались снижение уровня ПСА или его стабилизация, свидетельствующие о подавлении роста опухолевой ткани [49].

Представляют интерес результаты экспериментального исследования эффективности лумиракоксиба при онкологических заболеваниях. Лумиракоксиб на сегодняшний день является самым ЦОГ-2-специфическим коксибом *in vitro*. К тому же он – единственный кислый коксиб, что гипотетически должно обеспечить более длительное его нахождение в воспалительных очагах и, соответственно, усиление клинического эффекта. A. Fox et al. продемонстрировали высокую эффективность лумиракоксиба в купировании боли, вызванной метастатическим поражением костей, а также его способность тормозить процесс неопластического остеолита [50].

Другая область приложения противовоспалительных препаратов в терапии опухолей – лечение тяжелых онкологических больных с раковой кахексией, развитие которой во многом определяется системной воспалительной реакцией и выбросом ПГ. V. Lai et al. проведено проспективное изучение эффективности НПВП у больных с раковой интоксикацией. Целекоксиб в течение 3 нед назначался больным с неоперабельными опухолями головы и шеи, а также ЖКТ перед началом стандартной химиотерапии. По сравнению с исходным уровнем исследователи отмечали четкое повышение индекса массы тела и уровня качества жизни больных [51]. Подобные данные свидетельствуют о потенциальном клиническом преимуществе коксибов в симптоматическом лечении опухолей и их метастазов.

Мишени для противовоспалительной терапии

Ведущее место среди медиаторов воспаления занимают производные эйкозаноидов, образование которых обеспечивается циклооксигеназой-2 (ЦОГ-2). Этот фермент участвует в процессах неоангиогенеза, без которого невозможен пролиферация опухолевой ткани и ее инвазивный рост, а также активного синтеза ТхА2 (тромбоксана А2), играющего важную роль в механизмах метастазирования [52]. Так, гиперэкспрессия ЦОГ-2 при раке молочной железы приводит к стимуляции

пролиферации, ингибированию апоптоза, стимуляции ангиогенеза, а также увеличивает образование мутагенов. Все это благоприятствует росту опухоли молочной железы и увеличивает риск ее рецидивирования [53].

Ангиогенные и проопухолевые эффекты ЦОГ-2 связаны с ее влиянием на продукцию и секрецию VEGF. Было показано, что у *Arp*/ЦОГ-2 нокаутных мышей стромальная экспрессия ЦОГ-2 была необходима для индукции VEGF и последующего опухолевого ангиогенеза [54]. В фибробластах, полученных от ЦОГ-2 нокаутных мышей, было обнаружено снижение уровня VEGF на 94 % по сравнению с фибробластами дикого типа мышей. Фармакологическое воздействие селективным ингибитором ЦОГ-2 на фибробласты дикого типа также приводило к снижению выработки VEGF на 92 % [55]. Ассоциация ЦОГ-2 и VEGF была также показана в клинических образцах. При исследовании 60 операционных образцов не мелкоклеточного рака легкого экспрессия мРНК ЦОГ-2 в опухоли коррелировала с уровнем мРНК VEGF, повышенной плотностью микрососудов и ухудшением выживаемости и ранними рецидивами [56].

На модели семейного аденоматозного полипоза блокада ЦОГ-2 путем удаления гена или фармакологического ингибирования ферментативной активности подавляла образование кишечных полипов и развитие опухоли [57]. Экспрессия ЦОГ-2 обнаружена во многих типах опухолей, в том числе в карциномах толстой кишки, молочной железы, предстательной железы, легких. В опухоли ЦОГ-2 экспрессируется в неопластическом эпителии, инфильтрирующих опухоль иммунных клетках, стромальных фибробластах и эндотелии [21, 54–57].

Эффекты ЦОГ-2 опосредуются, главным образом, простагландином E2 (ПГЕ2). С гиперпродукцией ПГЕ2 связаны процессы, необходимые для перехода ранних диспластических изменений к формированию рака *in situ*: ингибирование апоптоза клеток, усиление выработки ростовых факторов и подавление активности иммунокомпетентных клеток [11, 21]. ПГЕ2, секретируемый моноцитами и дендритными клетками, регулирует воспалительный каскад и глубоко угнетает противоопухолевый иммунитет, особенно активность НК-клеток. Высокий уровень ПГЕ2 в ткани опухоли может вызывать выраженное изменение баланса цитокинов в опухолевом микроокружении. Так, было показано, что ПГЕ2 угнетает продукцию TNF в липополисахарид-индуцированных мышечных макрофагах. ПГЕ2, продуцируемый при раке легкого, способствует образованию лимфоцитами и макрофагами иммуносупрессорного IL-10 и, одновременно, ингибированию макрофагами синтеза IL-12. Кроме того, в клетках печени и макрофагах, полученных у *EP4* нокаутных мышей, было зафик-

сировано значительное снижение продукции IL-1b и IL-6 по сравнению с контролем [58].

ПГЕ2, продуцируемый опухоль-ассоциированными М2-макрофагами, вместе с TGFb и IL-10 способен подавлять Th1-ответ [59]. Кроме того, ПГЕ2 потенцирует провоспалительные функции IL-17, продуцируемого Th17 клеток. При этом ПГЕ2 действует на наивные Т-клетки через сигнальные пути, опосредованные рецепторами к ПГЕ2, EP2 и EP4 и сАМР-сигнальные пути, что приводит к стимуляции экспрессии IL-23 и IL-1, которые поддерживают Th17 иммунные реакции [60]. Ещё один механизм угнетения противоопухолевого иммунитета связан с элиминацией CD8+Т клеток из сосудистого русла опухоли благодаря способности ПГЕ2 совместно с VEGF-A и IL-10 индуцировать экспрессию FasL (CD95L) на эндотелиальных клетках, которого нет в нормальном эндотелии. Это приводит к гибели эффекторных CD8+ Т клеток, но не Treg лимфоцитов [61].

ПГЕ2 оказывает ангиогенные эффекты, способствуя $\alpha v \beta 3$ интегрин-опосредованной миграции эндотелиальных клеток *in vitro*, а ингибиторы ЦОГ-2 подавляют этот процесс и, как следствие, угнетают ангиогенез [62]. Кроме того, ПГЕ2 активирует рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). EGF-сигналинг индуцирует в эндотелиальных клетках продукцию VEGF, IL-8 и ангиогенного пептида pS2 [63].

Другим важным медиатором, который синтезируется при участии ЦОГ-2, является лейкотриен В4 (ЛТВ4). В целом ЛТВ4 обладает провоспалительными функциями, но конкретное его действие отличается в различных клетках. ЛТВ4 увеличивает проницаемость сосудов, стимулирует хемотаксис лейкоцитов, а также секрецию ими лизосомальных ферментов. ЛТВ4 является ключевым компонентом в Th2-ответе, вызывая образование IL-4 и IL-5, активируя пролиферацию CD4+-клеток и ингибируя пролиферацию CD8+-клеток. Кроме того, ЛТВ4 усиливает хемотаксис макрофагов, их фагоцитарную и противоопухолевую активность, экспрессию рецептора к IL-2 и вызывает секрецию таких провоспалительных цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α [64].

Механизмы противоопухолевого действия НПВП

Противоопухолевый эффект НПВП связан, главным образом, с их способностью ингибировать ЦОГ, которая гиперэкспрессируется во многих опухолях. Показано, что применение низких доз аспирина (75–100 мг ежедневно) при колоректальном раке оказывает выраженный противоопухолевый эффект. Данный эффект может быть обусловлен тем, что в отличие от других НПВП аспирин необратимо связывается с ЦОГ. Это взаимодействие является особенно важным в тромбоцитах, которые содействуют адгезии опухолевых клеток к циркулирующим лейкоцитам и эндотелию, а также

способствуют их миграции. Тромбоциты не имеют возможности ресинтеза ЦОГ-1, вследствие чего при ингибировании ЦОГ снижается продукция ТхА2, их агрегация и устраняются вышеуказанные проопухолевые эффекты [65].

Селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб в комбинации с вакциной на основе дендритных клеток оказывает выраженное противоопухолевое действие, связанное со снижением неоваскуляризации, усилением апоптоза опухолевых клеток и цитотоксического Т-клеточного ответа, увеличивая продукцию IL-12 (Th1-цитокина) и снижая концентрацию IL-10 (Th2-цитокина) [66].

Антиметастатический эффект НПВП может быть связан со снижением через ПГЕ2 концентрации CXCL12 (SDF-1, stromal derived factor-1) [4]. CXCL12 является основным регулятором взаимодействия нормальных и опухолевых клеток, способствует миграции и самоподдержанию клеток метастатической популяции, заселению премеататических ниш и секреции ангиогенных факторов, в частности VEGFA (Vascular Endothelial Growth Factor), который участвует в процессах воспаления, ангиогенеза, активации эндотелия и, соответственно, в опухолевой прогрессии [67].

Для некоторых НПВП (например, целекоксиба), кроме ЦОГ-2-опосредованного механизма, *in vitro* показаны другие механизмы подавления роста опухолевых клеток. Имеются данные о том, что НПВП способны оказывать ЦОГ-2-независимый противоопухолевый эффект *in vitro* и *in vivo* через индукцию апоптоза. С помощью синтеза близких структурных аналогов молекул целекоксиба стало возможным разделить функции ингибирования ЦОГ-2 и запуска апоптоза; например, аналог 2,5-диметил-целекоксиб не обладает ЦОГ-2-ингибирующей функцией, но обладает повышенной цитотоксической активностью [68]. Кроме того, этот аналог угнетает продукцию моноцитами хемокинов, рекрутирующих Th2 и M2b клетки (CCL1/ I-309 и MDC (macrophage derived chemokine)), оказывая противоопухолевый эффект. Недостаток CCL1 устраняет иммуносупрессорные эффекты Tregs, что может быть использовано в адьювантной терапии опухоли [69].

С. Hermann et al. предположили, что НПВП тормозят онкогенную трансформацию клеток путем прямого ингибирования Ras-сигналикации. Было показано, что сулидак сульфид нековалентно связывается с Ras и ингибирует Ras-зависимое связывание и активацию Raf, не влияя на его ГТФазу или ГТФ-связывающую активность. Помимо его роли в трансформации клеток, Ras может быть ключевой молекулой-мишенью, интегрирующей несколько различных путей, на которые влияют НПВП. Ингибирование Ras-сигналинга может также объяснить эффекты НПВП на пролиферацию и апоптоз при более высоких концентрациях препаратов [70].

С. Lönnroth et al. при проведении рандомизированного исследования пациентов с колоректальным раком показали, что применение НПВП (индометацина и целебрекса) в течение 3 дней, предшествующих операции, снижает экспрессию генов, ответственных за рост, инвазию и метастазирование, и повышает экспрессию опухолевых супрессоров и активируют иммунную систему (PGE2, OCT4, SOX2, BMP7, PROM1/CD133, miR-630, miR-1, miR-133a) [71].

S.K. Samal et al. установили, что торадол (НПВП на основе кеторолака) ингибирует DDX3 (хеликаза DEAD box RNA), которая участвует в эмбриогенезе, клеточном цикле и клеточном росте. Имеются данные о вовлечении DDX3 в прогрессирование некоторых типов опухолей, например плоскоклеточного рака ротовой полости [72], рака молочной железы [73]. Показано, что гиперэкспрессия DDX3, в том числе вызванная влиянием HIF-1 (Hypoxia inducible factor-1), в линии MCF 10A эпителиальных клеток молочной железы индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход и поддерживает их агрессивные свойства, такие как увеличение подвижности и инвазии. Кроме того, DDX3 снижает экспрессию E-кадгерина, что характерно для некоторых метастазирующих эпителиальных опухолей, таких как рак лёгкого, молочной железы, простаты [74].

Несмотря на то, что механизмы действия селективных ингибиторов ЦОГ-2 уже известны, остается невыясненным вопрос, насколько они могут быть эффективны в отношении терапии уже сформировавшейся опухоли.

Обсуждение

В обзоре сделан акцент на возможность влияния на неспецифические «патофизиологические» звенья воспаления, развивающегося в процессе канцерогенеза и роста опухоли. За пределами обзора осталась информация о возможности управления воспалительными реакциями посредством прямого воздействия на ключевые для этих процессов цитокины. Материалы по этому аспекту проблемы обобщены в ряде обзоров [2, 6, 74].

Попытки профилактики развития рака с помощью приема аспирина или других НПВП оказались в определенной степени удачными при раке толстой кишки, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, легких, яичников. Не получено профилактического эффекта в некоторых случаях рака поджелудочной железы, при плоскоклеточном раке кожи, базальноклеточной карциноме и раке прямой кишки. Причины эффективности профилактического назначения противовоспалительной терапии при одних нозологических формах и неудачи при других не понятны. Среди форм рака, профилактика при которых оказалась неудачной, чаще встречаются карциномы плоскоклеточного происхождения. Может, это обстоятельство по-

может понять механизм и определить показания к назначению противовоспалительной терапии с целью профилактики.

В настоящее время при лечении злокачественных новообразований часто используют НПВП и ГК. Эти препараты обладают своими достоинствами и недостатками. Действенность НПВП обусловлена их способностью блокировать ЦОГ-2, которая активно экспрессируется во многих видах опухоли. Так, при раке молочной железы назначение аспирина даёт положительный лечебный эффект, который проявляется уменьшением риска канцерспецифической смертности [32]. Селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб повышает эффективность доцетаксела при раке легкого [48].

Назначение аспирина с лечебной целью позволило получить положительный результат при колоректальном раке. Однако эффект имел ограничения. Во-первых, несмотря на улучшение 5-летней выживаемости, 10-летняя – уменьшалась. Во-вторых, положительный эффект наблюдался только при использовании аспирина, но не других НПВП. Назначение других НПВП при раке толстой кишки приводило даже к снижению общей выживаемости. Лечебный эффект отсутствовал при назначении аспирина при раке прямой кишки [30]. В то же время применение аспирина у больных раком прямой кишки с гиперэкспрессией ЦОГ-2 в опухоли было связано со снижением риска канцерспецифической смертности [41].

Значительное снижение ранних рецидивов рака молочной железы и увеличение периода безрецидивной выживаемости было достигнуто при использовании в периоперационном режиме кеторолака. Другие НПВП (суфентанил, клонидин, кетамин, пиритрамид, диклофенак) таким действием не обладали [39]. Предстоит понять, в чем особенность механизма действия кеторолака в сравнении с другими препаратами. Можно предполагать наличие специфической для кеторолака молекулы-мишени или звена-мишени воспалительного процесса, воздействие на которые обеспечивает противорецидивный эффект.

Трудно объяснить эффективность одних и отсутствие положительного эффекта при использовании других НПВС, несмотря на то, что все они обладают способностью в разной степени ингибировать активность ЦОГ-2. Поскольку наиболее эффективным для профилактики и лечения опухоли из всех описанных НПВП является аспирин, не исключено, что решающим фактором, определяющим его положительный эффект, является способность необратимо блокировать ЦОГ, которой не обладают другие НПВП.

Противоречивость результатов использования НПВП свидетельствует о том, что ключевой проблемой назначения противовоспалительной терапии с профилактической и лечебной целью является выбор критериев включения и исклю-

чения больных. Вышеизложенные результаты свидетельствуют, что к этим критериям относятся вариант нозологической формы и вид НПВП. Этой цели служат и изученные к настоящему времени молекулярные маркеры, предсказывающие успешность использования противовоспалительной терапии. К ним относится гиперэкспрессия ЦОГ-2 и мутации гена PIK3CA при колоректальном раке, которые обуславливают гиперэкспрессию ПГЕ2 и сопряжены с уменьшением канцерспецифической смертности при применении аспирина. Кроме этого, при использовании НПВС снижение риска развития рака толстой и прямой кишки наблюдалось у носителей варианта аллеля rs7656411 TLR2 и TLR3 rs11721827, в сравнении с гомозиготными носителями [40].

Избирательность эффекта НПВП в отношении разных нозологических форм опухоли может быть обусловлена особенностями иммуновоспалительных реакций, развивающихся в процессе канцерогенеза и развития опухолей, которые еще предстоит изучить. Накоплены данные, свидетельствующие, что иммуновоспалительные реакции Th1 типа обладают скорее положительным противоопухолевым эффектом, в то время как реакции Th2 типа, наоборот, способствуют разным вариантам прогрессии опухоли [75, 76]. Если это так, то в случае устойчивого во времени преобладания в опухоли иммуновоспалительной реакции Th1 типа ее подавление с помощью НПВП не даст положительного эффекта или даже приведет к отрицательному результату. Напротив, подавление реакции Th2 типа с высокой вероятностью даст положительный эффект.

В литературе немного данных об использовании НПВП с целью профилактики метастазирования. Между тем есть все основания ожидать при соблюдении определенных условий положительного результата. Лидирующее место среди гипотез возникновения метастазов занимает концепция «семян и почвы» С. Педжета, согласно которой для формирования метастаза должны совпасть процессы, обуславливающие появление клонов опухолевых клеток, способных метастазировать («семян»), и формирование оптимального клеточного и молекулярного микроокружения в местах развития гематогенных метастазов («почвы») [77]. В настоящее время активно ведутся исследования «семян» (циркулирующих опухолевых клеток, в том числе стволовых), в то время как изучению «почвы» (преметастатическим нишам) уделяется меньше внимания. В связи с этим первостепенное значение отводится поиску препаратов, действующих на «семена», в то время как устранение «почвы» в значительной части случаев с наименьшим успехом могло бы препятствовать метастазированию.

Субстратом «почвы», необходимой для развития гематогенных метастазов, являются описанные

группой Д. Лайдена преметастатические ниши [10]. Местом формирования преметастатических ниш могут быть прениши – фокусы хронического персистирующего воспаления, возникающие независимо или в связи с развитием первичной опухоли [9]. Стоит отметить, что для их формирования подходит не всякий очаг хронического продуктивного воспаления, вероятно, всё зависит от типа воспалительной реакции. Так, при хроническом воспалении, участниками которого являются лимфоциты Th1 типа со своим спектром цитокинов и макрофаги M1 типа, формирование опухолевой ниши и очага будущего метастаза менее вероятно, поскольку известно, что Th1 тип иммунной реакции сопряжен с противоопухолевыми эффектами, в то время как в фокусах воспаления с участием Th2 лимфоцитов и M2 макрофагов, напротив, создаются благоприятные условия для дальнейшего роста и прогрессии опухоли [12, 75, 76].

В связи с этим включение противовоспалительных препаратов в существующие схемы противоопухолевого лечения с целью воздействия на ключевые звенья воспалительных реакций, вероятно, позволит устранить факторы, способствующие приобретению опухолевыми клетками инвазивных и метастатических свойств и формированию прениш и преметастатических ниш.

В настоящее время ведется активный поиск потенциальных биомаркеров ответа опухоли на противовоспалительные препараты в адъювантной терапии. Некоторые исследователи делают попытки прогнозировать риск возникновения рецидивов и метастазов опухоли, а также выживаемости пациентов на основе отдельных воспалительных маркеров, характеризующих провоспалительный статус. Предложены несколько прогностических шкал на основе их оценки, которые ассоциированы с выживаемостью пациентов с различными типами рака: GPS (Glasgow prognostic score), NLR (neutrophil to lymphocyte ratio), PLR (platelet to lymphocyte ratio), PI (prognostic index), PNI (prognostic nutritional index) [78, 79], ALI (advanced lung cancer inflammation index) [80].

Понятие провоспалительного статуса в литературе используется редко. Под провоспалительным статусом понимают состояние, характеризующееся высокими значениями биохимических (белки острой фазы, такие как СРБ, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин, фибриноген и др.), цитокиновых (провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, IL-8, TNF α), клеточных показателей (соотношение различных популяций клеток крови, в частности лейкоцитов, тромбоцитов), традиционно связываемых с развитием воспаления и определяемых в периферической крови. На наш взгляд, для характеристики провоспалительного статуса онкологических больных целесообразно дополнительно определять хемокины и факторы роста, которые, помимо участия в воспалении, играют важную

роль в формировании прениш и преметастатических ниш, а также инфламмасомы, которые, как показано недавно [81], могут поддерживать и распространять воспалительные реакции в макроорганизме и таким образом участвовать в формировании новых очагов хронического воспаления, т.е. «почвы». Изменения указанных показателей носят адаптивный характер, в связи с чем у каждого пациента в течение болезни их значения могут изменяться.

Наряду с адаптивными следует принимать во внимание конститутивные факторы макроорганизма. Вполне ожидаемо, что индивидуальные различия в развитии различных вариантов иммуновоспалительных реакций при опухолевой болезни могут быть обусловлены генетическими (конститутивными) особенностями пациента. В связи с этим могут существовать группы людей со склонностью к преобладанию того или иного типа иммуновоспалительной реакции. В пользу данного предположения говорят известные факты существования популяций людей, склонных к развитию таких хронических воспалительных процессов, как аутоиммунные, аллергические и хронические инфекционные. Таким образом, нельзя исключить, что и при опухолевой болезни реагирование макроорганизма на связанные с опухолью флогенные стимулы, проявления и последствия воспаления могут быть разными. Причем реализация воспаления у конкретного пациента с определенным набором адаптивных воспалительных маркеров в определенный отрезок времени будет зависеть не только от специфики совокупных флогенных стимулов, но и от конститутивного провоспалительного статуса.

На наш взгляд, роль конститутивных и адаптивных факторов неравнозначна. Вероятно, более ценными для прогноза течения и исхода опухолевой болезни являются именно конститутивные факторы, определяющие более устойчивые и длительные изменения, нежели кратковременные адаптивные, являющиеся индикатором протекающих реакций в данный момент времени.

Каковы же перспективы применения противовоспалительной терапии с профилактической и лечебной целью? Прежде всего, перспективны для использования при солидных опухолях определенные неселективные и селективные НПВП, но не глюкокортикоиды.

На основании убедительных результатов исследований уже сейчас можно использовать аспирин для профилактики развития рака толстого кишечника, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря и легких, а при раке молочной железы – в качестве дополнительно средства для лечения. Для профилактики рецидивов при раке молочной железы целесообразно использовать кеторолак.

При выборе тактики противовоспалительной терапии нужно учитывать нозологическую форму опухолевой болезни и тип НПВП. Необходимы фундаментальные исследования для понимания причины эффективности в профилактике или лечении одних препаратов группы НПВП и неэффективности других. Также следует понять, почему определенные препараты из групп неселективных и селективных НПВП вызывают положительный эффект при одних нозологических формах злокачественных опухолей, но бесполезны или даже опасны при других.

При выборе препарата и схемы противовоспалительной терапии необходимо использовать уже известные молекулярные и генетические маркеры, предсказывающие ответ на терапию. Следует уделить должное внимание поиску новых предсказательных маркеров.

Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на выявлении и описании в контексте опухолевой болезни основных типов провоспалительного статуса, способствующих или препятствующих формированию «почвы» для рецидивов и метастазов опухоли. Кроме того, необходимо установить ключевые маркеры каждого из типов провоспалительного статуса, что позволит диагностировать тип воспаления у пациента и предсказать характер течения опухолевого процесса. Эти исследования позволят стратифицировать пациентов на группы с потенцией развития того или иного типа воспаления и для каждой из групп разработать динамические (меняющиеся во времени в зависимости от преобладания тех или иных маркеров провоспалительного статуса) персонифицированные схемы управления воспалительными реакциями.

Исследование выполнено по гранту Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых. № МД-273.2017.7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24; 454 (7203): 436–44. doi: 10.1038/nature07205.
2. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec 19–26; 420 (6917): 860–7. doi: 10.1038/nature01322.
3. Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30: 677–706. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075008.
4. Retsky M., Demicheli R., Hrushesky W.J., Forget P., De Kock M., Gukas I., Rogers R.A., Baum M., Sukhatme V., Vaidya J.S. Reduction of Breast Cancer Relapses with Perioperative Non-Steroidal Anti-Inflamma-

tory Drugs: New Findings and a Review. *Curr Med Chem*. 2013; 20 (33): 4163–76. doi: 10.2174/09298673113209990250.

5. Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis. *Nature*. 2009 Jan 1; 457 (7225): 36–7. doi: 10.1038/457036b.

6. Nguyen D.X., Bos P.D., Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr; 9 (4): 274–84. doi: 10.1038/nrc2622.

7. Polyak K., Weinberg R.A. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr; 9 (4): 265–73. doi: 10.1038/nrc2620.

8. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., Bramley A.H., Vincent L., Costa C., MacDonald D.D., Jin D.K., Shido K., Kerns S.A., Zhu Z., Hic-

- klin D., Wu Y., Port J.L., Altorki N., Port E.R., Ruggero D., Shmelkov S.V., Jensen K.K., Rafii S., Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the premetastatic niche. *Nature*. 2005 Dec 8; 438 (7069): 820–7. doi: 10.1038/nature04186.
9. Perelmuter V.M., Manskikh V.N. The Concept of a Niche for Localization of Future Metastases. Tumors of the Central Nervous System Types of Tumors, Diagnosis, Ultrasonography, Surgery, Brain Metastasis, and General CNS Diseases. Ed. Hayat MA. Berlin: Springer. 2014; 13: 93–106.
10. Barcellos-Hoff M.H., Lyden D., Wang T.C. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2013 Jul; 13 (7): 511–8. doi: 10.1038/nrc3536.
11. Mantovani A., Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol*. 2010 Apr; 22 (2): 231–7. doi: 10.1016/j.coi.2010.01.009.
12. Perelmuter V.M., Manskikh V.N. Niche as missing link of the metastatic niche concept explaining organ-preferential metastasis of malignant tumors and the type of metastatic disease. *Biochemistry (Mosc)*. 2012 Jan; 77 (1): 111–8. doi: 10.1134/S0006297912010142.
13. Lin K.T., Wang L.H. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids*. 2016 Jul; 111: 84–8. doi: 10.1016/j.steroids.2016.02.019.
14. Coutinho A.E., Chapman K.E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Mar 15; 335 (1): 2–13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005.
15. Singh P.P., Lemanu D.P., Taylor M.H., Hill A.G. Association between preoperative glucocorticoids and long-term survival and cancer recurrence after colectomy: follow-up analysis of a previous randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2014 Jul; 113 Suppl 1: i68–73. doi: 10.1093/bja/aet577.
16. Yu H.C., Luo Y.X., Peng H., Kang L., Huang M.J., Wang J.P. Avoiding perioperative dexamethasone may improve the outcome of patients with rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015 May; 41 (5): 667–73. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.034.
17. Rutz H.P. Effects of corticosteroid use on treatment of solid tumours. *Lancet*. 2002 Dec 14; 360 (9349): 1969–70. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11922-2.
18. Khan Z., Khan N., Tiwari R.P., Sah N.K., Prasad G.B., Bisen P.S. Biology of Cox-2: an application in cancer therapeutics. *Curr Drug Targets*. 2011 Jun; 12 (7): 1082–93.
19. Giovannucci E., Rimm E.B., Stampfer M.J., Colditz G.A., Ascherio A., Willett W.C. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med*. 1994 Aug 15; 121 (4): 241–6. doi: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00001.
20. Giovannucci E., Egan K.M., Hunter D.J., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C., Speizer F.E. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med*. 1995 Sep 7; 333 (10): 609–14. doi: 10.1056/NEJM199509073331001.
21. Harris R.E. Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung. *Inflammopharmacology*. 2009 Apr; 17 (2): 55–67. doi: 10.1007/s10787-009-8049-8.
22. Daugherty S.E., Pfeiffer R.M., Sigurdson A.J., Hayes R.B., Leitzmann M., Schatzkin A., Hollenbeck A.R., Silverman D.T. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Bladder Cancer: A Pooled Analysis. *Am J Epidemiol*. 2011 Apr 1; 173 (7): 721–30. doi: 10.1093/aje/kwq437.
23. Zhang D., Bai B., Xi Y., Wang T., Zhao Y. Is aspirin use associated with a decreased risk of ovarian cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies with dose-response analysis. *Gynecol Oncol*. 2016 Aug; 142 (2): 368–77. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.543.
24. Zhang B., Liang X., Ye L., Wang Y. No Chemopreventive Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Nonmelanoma Skin Cancer: Evidence from Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014 May 14; 9 (5): e96887. doi: 10.1371/journal.pone.0096887.
25. Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F., Ogawa H., Warlow C.P., Meade T.W. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011 Jan 1; 377 (9759): 31–41. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1.
26. Scherhammer E.S., Kang J.H., Chan A.T., Michaud D.S., Skinner H.G., Giovannucci E., Colditz G.A., Fuchs C.S. A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jan 7; 96 (1): 22–8. doi: 10.1093/jnci/djh001.
27. Larsson S.C., Giovannucci E., Bergkvist L., Wolk A. Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Dec; 15 (12): 2561–4. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0574.
28. Cao Y., Nishihara R., Wu K., Wang M., Ogino S., Willett W.C., Spiegelman D., Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Chan A.T. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Jun 1; 2 (6): 762–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6396.
29. Eibl G., Takata Y., Boros L.G., Liu J., Okada Y., Reber H.A., Hines O.J. Growth stimulation of COX-2-negative pancreatic cancer by a selective COX-2 inhibitor. *Cancer Res*. 2005 Feb 1; 65 (3): 982–90.
30. Bastiaannet E., Sampieri K., Dekkers O.M., de Craen A.J., van Herk-Sukel M.P., Lemmens V., van den Broek C.B., Coebergh J.W., Herings R.M., van de Velde C.J., Fodde R., Liefers G.J. Use of Aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients. *Br J Cancer*. 2012 Apr 24; 106 (9): 1564–70. doi: 10.1038/bjc.2012.101.
31. Walker A.J., Grainge M.J., Card T.R. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer survival: a cohort study. *Br J Cancer*. 2012 Oct 23; 107 (9): 1602–7. doi: 10.1038/bjc.2012.427.
32. Fraser D.M., Sullivan F.M., Thompson A.M., McCowan C. Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2014 Jul 29; 111 (3): 623–7. doi: 10.1038/bjc.2014.264.
33. Ogawa F., Amano H., Ito Y., Matsui Y., Hosono K., Kitasato H., Sato Y., Majima M. Aspirin reduces lung cancer metastasis to regional lymph nodes. *Biomed Pharmacother*. 2014 Feb; 68 (1): 79–86. doi: 10.1016/j.biopha.2013.11.006.
34. Zhang G., Panigrahy D., Hwang S.H., Yang J., Mahakian L.M., Wettersten H.L., Liu J.Y., Wang Y., Ingham E.S., Tam S., Kieran M.W., Weiss R.H., Ferrara K.W., Hammock B.D. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 and soluble epoxide hydrolase synergistically suppresses primary tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jul 29; 111 (30): 11127–32. doi: 10.1073/pnas.1410432111.
35. Forget P., De Kock M. Perspectives in anaesthesia for cancer surgery. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Mar; 140 (3): 353–9. doi: 10.1007/s00432-013-1522-1.
36. Demaria S., Pikarsky E., Karin M., Coussens L.M., Chen Y.C., El-Omar E.M., Trinchieri G., Dubinett S.M., Mao J.T., Szabo E., Krieg A., Weiner G.J., Fox B.A., Coukos G., Wang E., Abraham R.T., Carbone M., Lotze M.T. Cancer and inflammation: promise for biologic therapy. *J Immunother*. 2010 May; 33 (4): 335–51. doi: 10.1097/JCI.0b013e3181d32e74.
37. Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol*. 2006 Mar; 172 (1–2): 38–58. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.10.017.
38. Bartal I., Melamed R., Greenfeld K., Atzil S., Glasner A., Domankevich V., Naor R., Beilin B., Yardeni I.Z., Ben-Eliyahu S. Immune perturbations in patients along the perioperative period: alterations in cell surface markers and leukocyte subtypes before and after surgery. *Brain Behav Immun*. 2010 Mar; 24 (3): 376–86. doi: 10.1016/j.bbi.2009.02.010.
39. Forget P., Vandenhende J., Berliere M., Machiels J.P., Nussbaum B., Legrand C., De Kock M. Do Intraoperative Analgesics Influence Breast Cancer Recurrence After Mastectomy? A Retrospective Analysis. *Anesth Analg*. 2010 Jun 1; 110 (6): 1630–5. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d2ad07.
40. Slattery M.L., Herrick J.S., Bondurant K.L., Wolff R.K. Toll-like receptor genes and their association with colon and rectal cancer development and prognosis. *Int J Cancer*. 2012 Jun 15; 130 (12): 2974–80. doi: 10.1002/ijc.26314.
41. Chan A.T., Ogino S., Fuchs C.S. Aspirin Use and Survival After Diagnosis of Colorectal Cancer. *JAMA*. 2009 Aug 12; 302 (6): 649–58. doi: 10.1001/jama.2009.1112.
42. Liao X., Morikawa T., Lochhead P., Imamura Y., Kuchiba A., Yamauchi M., Nishio K., Qian Z.R., Nishihara R., Meyerhardt J.A., Fuchs C.S., Ogino S. Prognostic Role of PIK3CA Mutation in Colorectal Cancer: Cohort Study and Literature Review. *Clin Cancer Res*. 2012 Apr 15; 18 (8): 2257–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2410.
43. Domingo E., Church D.N., Sieber O., Ramamoorthy R., Yanagisawa Y., Johnstone E., Davidson B., Kerr D.J., Tomlinson I.P., Midgley R. Evaluation of PIK3CA Mutation As a Predictor of Benefit From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1; 31 (34): 4297–305. doi: 10.1200/JCO.2013.50.0322.
44. Steinbach G., Lynch P.M., Phillips R.K., Wallace M.H., Hawk E., Gordon G.B., Wakabayashi N., Saunders B., Shen Y., Fujimura T., Su L.K., Levin B., Godio L., Patterson S., Rodriguez-Bigas M.A., Jester S.L., King K.L., Schumacher M., Abbruzzese J., DuBois R.N., Hittelman W.N., Zimmerman S., Sherman J.W., Kelloff G. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000 Jun 29; 342 (26): 1946–52. doi: 10.1056/NEJM200006293422603.
45. Baron J.A., Sandler R.S., Bresalier R.S., Lanus A., Morton D.G., Riddell R., Iverson E.R., Demets D.L. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet*. 2008 Nov 15; 372 (9651): 1756–64. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61490-7.
46. Arber N., Lieberman D., Wang T.C., Zhang R., Sands G.H., Bertagnoli M.M., Hawk E.T., Eagle C., Coindreau J., Zauber A., Lanus A., Levin B. The APC and PreSAP Trials: A Post Hoc Noninferiority Analysis Using a Comprehensive New Measure for Gastrointestinal Tract Injury in 2 Randomized, Double-Blind Studies Comparing Celecoxib and Placebo. *Clin Ther*. 2012 Mar; 34 (3): 569–79. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.001.
47. Xu H.B., Shen F.M., Lv Q.Z. Celecoxib enhanced the cytotoxic effect of cisplatin in chemo-resistant gastric cancer xenograft mouse models

- through a cyclooxygenase-2-dependent manner. *Eur J Pharmacol.* 2016 Apr 5; 776: 1–8. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.02.035.
48. *Nugent F.W., Mertens W.C., Graziano S., Levitan N., Collea R., Gajra A., Marshall J., McCann J.* Docetaxel and cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib for advanced non-small cell lung cancer progressing after platinum-based chemotherapy: a multicenter phase II trial. *Lung Cancer.* 2005 May; 48 (2): 267–73. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.11.004.
49. *Pruthi R.S., Derksen J.E., Moore D., Carson C.C., Grigson G., Watkins C., Wallen E.* Phase II trial of celecoxib in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *Clin Cancer Res.* 2006 Apr 1; 12 (7 Pt 1): 2172–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2067.
50. *Fox A., Medhurst S., Courade J.P., Glatt M., Dawson J., Urban L., Bevan S., Gonzalez I.* Anti-hyperalgesic activity of the cox-2 inhibitor lumiracoxib in a model of bone cancer pain in the rat. *Pain.* 2004 Jan; 107 (1–2): 33–40. doi: 10.1016/j.pain.2003.09.003.
51. *Lai V., George J., Richey L., Kim H.J., Cannon T., Shores C., Couch M.* Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck.* 2008 Jan; 30 (1): 67–74. doi: 10.1002/hed.20662.
52. *Gately S., Li W.W.* Multiple Roles of COX-2 in Tumor Angiogenesis: A Target for Antiangiogenic Therapy. *Semin Oncol.* 2004 Apr; 31 (2 Suppl 7): 2–11. doi: 10.1016/j.semincol.2004.03.040.
53. *Singh B., Lucci A.* Role of cyclooxygenase-2 in breast cancer. *J Surg Res.* 2002 Nov; 108 (1): 173–9.
54. *Seno H., Oshima M., Ishikawa T.O., Oshima H., Takaku K., Chiba T., Narumiya S., Taketo M.M.* Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E(2) receptor EP(2)-dependent angiogenesis in Apc(Delta716) mouse intestinal polyps. *Cancer Res.* 2002 Jan 15; 62 (2): 506–11.
55. *Williams C.S., Tsujii M., Reese J., Dey S.K., DuBois R.N.* Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest.* 2000 Jun; 105 (11): 1589–94. doi: 10.1172/JCI9621.
56. *Yuan A., Yu C.J., Shun C.T., Luh K.T., Kuo S.H., Lee Y.C., Yang P.C.* Total cyclooxygenase-2 mRNA levels correlate with vascular endothelial growth factor mRNA levels, tumor angiogenesis and prognosis in non-small cell lung cancer patients. *Int J Cancer.* 2005 Jul 1; 115 (4): 545–55. doi: 10.1002/ijc.20898.
57. *Reddy B.S., Rao C.V., Seibert K.* Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 1996 Oct 15; 56 (20): 4566–9.
58. *Mutoh M., Takahashi M., Wakabayashi K.* Roles of Prostanoids in Colon Carcinogenesis and their Potential Targeting for Cancer Chemoprevention. *Curr Pharm Des.* 2006; 12 (19): 2375–82. doi: 10.2174/13816120677698972.
59. *Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A.* The Yin-Yang of tumor-associated macrophages in neoplastic progression and immune surveillance. *Immunol Rev.* 2008 Apr; 222: 155–61. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00607.x.
60. *Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A.* The interleukin-1 family: back to the future. *Immunology.* 2013 Dec 12; 39 (6): 1003–18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010.
61. *Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P., Garrabrant T., Lastra R.R., Hagemann L.S., Lal P., Feldman M.D., Benencia F., Coukos G.* Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med.* 2014 Jun; 20 (6): 607–15. doi: 10.1038/nm.3541.
62. *Dormond O., Foletti A., Paroz C., Rüegg C.* NSAIDs inhibit alpha V beta 3 integrin-mediated and Cdc42/Rac-dependent endothelial-cell spreading, migration and angiogenesis. *Nat Med.* 2001 Sep; 7 (9): 1041–7. doi: 10.1038/nm0901-1041.
63. *Rodrigues S., Van Aken E., Van Bocxlaer S., Attoub S., Nguyen Q.D., Bruyneel E., Westley B.R., May F.E., Thim L., Mareel M., Gespach C., Emami S.* Trefoil peptides as proangiogenic factors in vivo and in vitro: Implication of cyclooxygenase-2 and EGF receptor signaling. *FASEB J.* 2003 Jan; 17 (1): 7–16. doi: 10.1096/fj.02-0201com.
64. *Hedi H., Norbert G.* 5-Lipoxygenase Pathway, Dendritic Cells, and Adaptive Immunity. *J. Biomed. Biotechnol.* 2004; 2004 (2): 99–105. doi: 10.1155/S1110724304310041.
65. *Langley R.E., Rothwell P.M.* Potential biomarker for aspirin use in colorectal cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013 Jan; 10 (1): 8–10. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.216.
66. *Zhang H., Tian M., Xiu C., Wang Y., Tang G.* Enhancement of antitumor activity by combination of tumor lysate-pulsed dendritic cells and celecoxib in a rat glioma model. *Oncol Res.* 2013; 20 (10): 447–55. doi: 10.3727/096504013X13685487925176.
67. *Sceney J., Smyth M.J., Möller A.* The pre-metastatic niche: finding common ground. *Cancer Metastasis Rev.* 2013 Dec; 32 (3–4): 449–64. doi: 10.1007/s10555-013-9420-1.
68. *Schönthal A.H.* Exploiting cyclooxygenase-(in)dependent properties of COX-2 inhibitors for malignant glioma therapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2010 Jul; 10 (6): 450–61. doi: 10.2174/1871520611009060450.
69. *Shiang J.C., Jan R.L., Tsai M.K., Hsieh C.C., Kuo H.F., Kuo C.H., Yang S.N., Huang M.Y., Chen L.C., Hung C.H.* Dipyrrone & 2,5-dimethyl-celecoxib suppress Th2-related chemokine production in monocyte. *Indian J Med Res.* 2014 Jul; 140 (1): 109–15.
70. *Herrmann C., Block C., Geisen C., Haas K., Weber C., Winde G., Möry T., Müller O.* Sulindac sulfide inhibits Ras signaling. *Oncogene.* 1998 Oct 8; 17 (14): 1769–76. doi: 10.1038/sj.onc.1202085.
71. *Lönnroth C., Andersson M., Asting A.G., Nordgren S., Lundholm K.* Preoperative low dose NSAID treatment influences the genes for stemness, growth, invasion and metastasis in colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2014 Dec; 45 (6): 2208–20. doi: 10.3892/ijo.2014.2686.
72. *Samal S.K., Routray S., Veeramachaneni G.K., Dash R., Botlagunta M.* Ketorolac salt is a newly discovered DDX3 inhibitor to treat oral cancer. *Sci Rep.* 2015 Apr 28; 5: 9982. doi: 10.1038/srep09982.
73. *Botlagunta M., Vesuna F., Mironchik Y., Raman A., Lisok A., Winard P.Jr., Mukadam S., Van Diest P., Chen J.H., Farabaugh P., Patel A.H., Raman V.* Oncogenic role of DDX3 in breast cancer biogenesis. *Oncogene.* 2008 Jun 26; 27 (28): 3912–22. doi: 10.1038/nc.2008.33.
74. *Arnold K.M., Opdenaker L.M., Flynn D., Sims-Mourtada J.* Wound Healing and Cancer Stem Cells: Inflammation as a Driver of Treatment Resistance in Breast Cancer. *Cancer Growth Metastasis.* 2015 Jan 29; 8: 1–13. doi: 10.4137/CGM.S11286.
75. *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.
76. *Cui Y.L., Li H.K., Zhou H.Y., Zhang T., Li Q.* Correlations of tumor-associated macrophage subtypes with liver metastases of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14 (2): 1003–7. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.2.1003.
77. *Paget S.* The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev.* 1989 Aug; 8 (2): 98–101.
78. *Yamamura K., Sugimoto H., Kanda M., Yamada S., Nomoto S., Nakayama G., Fujii T., Koike M., Fujiwara M., Kadera Y.* Comparison of inflammation-based prognostic scores as predictors of tumor recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Sep; 21 (9): 682–8. doi: 10.1002/jhpb.114.
79. *Kos M., Hocaçade C., Kos F.T., Uncu D., Karakas E., Dogan M., Uncu H.G., Yildirim N., Zengin N.* Prognostic role of pretreatment platelet/lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Sep; 128 (17–18): 635–40. doi: 10.1007/s00508-015-0724-8.
80. *Feng J.F., Huang Y., Chen Q.X.* A new inflammation index is useful for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2014 Sep 30; 7: 1811–5. doi: 10.2147/OTT.S68084.
81. *Franklin B.S., Bossaller L., De Nardo D., Ratter J.M., Stutz A., Engels G., Brenker C., Nordhoff M., Miranda S.R., Al-Amoudi A., Mangang M.S., Zimmer S., Monks B.G., Fricke M., Schmidt R.E., Espevik T., Jones B., Jarnicki A.G., Hansbro P.M., Busto P., Marshak-Rothstein A., Hornemann S., Aguzzi A., Kastenmüller W., Latz E.* The adaptor ASC has extracellular and 'prionoid' activities that propagate inflammation. *Nat Immunol.* 2014 Aug; 15 (8): 727–37. doi: 10.1038/ni.2913.

Поступила 22.12.16
Принята в печать 15.02.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Савельева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: olga.sav.1980@gmail.com. SPIN-код: 9633-9449.

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.

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

Денисов Евгений Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: d_evgeniy@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9498-5797.

Исаева Анна Владимировна, врач отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: seneann@mail.ru. SPIN-код: 2058-7166.

INFLAMMATION AS A THERAPEUTIC TARGET IN THE COMPLEX TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS

O.E. Savelieva, V.M. Perelmuter, L.A. Tashireva, E.V. Denisov, A.V. Isaeva

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia
5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: olga.sav.1980@gmail.com

Abstract

In this review, we analyzed the role of inflammation in carcinogenesis, tumor development, and metastasis. In addition, the mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and the reasons of their contradictory influence on cancers were discussed. We summarized the numerous data about effectiveness of anti-inflammatory drugs for the prevention and additional therapy of tumor diseases. In particular, divergent effects of NSAIDs may be due to the peculiarities of immune-inflammatory responses that are realized in carcinogenesis and tumor development that have yet to be studied. We also discussed the selectivity of NSAID effects on different cancers and opposite effects of anticancer drugs with similar mechanisms of action. Apparently, the unsuccessful use of NSAIDs in cancer prevention and therapy are more specific for squamous cell carcinomas. Based on the literature, we provided significant clinical findings regarding the need of NSAID use in the current therapy of certain cancers and the determination of molecular predictors of the drug effect. In fact, anti-inflammatory therapy could eliminate the factors that contribute to the appearance of invasive and metastatic tumor cells, cancer and premetastatic niches and thus prevent metastasis and recurrence. At present, some non-selective (aspirin) and selective (celecoxib) NSAIDs are highly promising in the therapy of solid tumors.

Key words: cancer, inflammation, anti-inflammatory therapy, proinflammatory status.

REFERENCES

1. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24; 454 (7203): 436–44. doi: 10.1038/nature07205.
2. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec 19–26; 420 (6917): 860–7. doi: 10.1038/nature01322.
3. Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30: 677–706. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075008.
4. Retzky M., Demicheli R., Hrushesky W.J., Forget P., De Kock M., Gukas I., Rogers R.A., Baum M., Sukhatme V., Vaidya J.S. Reduction of Breast Cancer Relapses with Perioperative Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: New Findings and a Review. *Curr Med Chem*. 2013; 20 (33): 4163–76. doi: 10.2174/09298673113209990250.
5. Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis. *Nature*. 2009 Jan 1; 457 (7225): 36–7. doi: 10.1038/457036b.
6. Nguyen D.X., Bos P.D., Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr; 9 (4): 274–84. doi: 10.1038/nrc2622.
7. Polyak K., Weinberg R.A. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer*. 2009 Apr; 9 (4): 265–73. doi: 10.1038/nrc2620.
8. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., Bramley A.H., Vincent L., Costa C., MacDonald D.D., Jin D.K., Shido K., Kerns S.A., Zhu Z., Hicklin D., Wu Y., Port J.L., Altorki N., Port E.R., Ruggero D., Shmelkov S.V., Jensen K.K., Rafii S., Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the premetastatic niche. *Nature*. 2005 Dec 8; 438 (7069): 820–7. doi: 10.1038/nature04186.
9. Perelmuter V.M., Mansikh V.N. The Concept of a Preniche for Localization of Future Metastases. Tumors of the Central Nervous System Types of Tumors, Diagnosis, Ultrasonography, Surgery, Brain Metastasis, and General CNS Diseases. Ed. Hayat M.A. Berlin: Springer. 2014; 13: 93–106.
10. Barcellos-Hoff M.H., Lyden D., Wang T.C. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2013 Jul; 13 (7): 511–8. doi: 10.1038/nrc3536.
11. Mantovani A., Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol*. 2010 Apr; 22 (2): 231–7. doi: 10.1016/j.coi.2010.01.009.
12. Perelmuter V.M., Mansikh V.N. Preniche as missing link of the metastatic niche concept explaining organ-preferential metastasis of malignant tumors and the type of metastatic disease. *Biochemistry (Mosc)*. 2012 Jan; 77 (1): 111–8. doi: 10.1134/S0006297912010142.
13. Lin K.T., Wang L.H. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids*. 2016 Jul; 111: 84–8. doi: 10.1016/j.steroids.2016.02.019.
14. Coutinho A.E., Chapman K.E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Mar 15; 335 (1): 2–13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005.
15. Singh P.P., Lemanu D.P., Taylor M.H., Hill A.G. Association between preoperative glucocorticoids and long-term survival and cancer recurrence after colectomy: follow-up analysis of a previous randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2014 Jul; 113 Suppl 1: i68–73. doi: 10.1093/bja/aet577.
16. Yu H.C., Luo Y.X., Peng H., Kang L., Huang M.J., Wang J.P. Avoiding perioperative dexamethasone may improve the outcome of

- patients with rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015 May; 41 (5): 667–73. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.034.
17. *Rutz H.P.* Effects of corticosteroid use on treatment of solid tumours. *Lancet*. 2002 Dec 14; 360 (9349): 1969–70. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11922-2.
 18. *Khan Z., Khan N., Tiwari R.P., Sah N.K., Prasad G.B., Bisen P.S.* Biology of Cox-2: an application in cancer therapeutics. *Curr Drug Targets*. 2011 Jun; 12 (7): 1082–93.
 19. *Giovannucci E., Rimm E.B., Stampfer M.J., Colditz G.A., Ascherio A., Willett W.C.* Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med*. 1994 Aug 15; 121 (4): 241–6. doi: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00001.
 20. *Giovannucci E., Egan K.M., Hunter D.J., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C., Speizer F.E.* Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med*. 1995 Sep 7; 333 (10): 609–14. doi: 10.1056/NEJM199509073331001.
 21. *Harris R.E.* Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung. *Inflammopharmacology*. 2009 Apr; 17 (2): 55–67. doi: 10.1007/s10787-009-8049-8.
 22. *Daugherty S.E., Pfeiffer R.M., Sigurdson A.J., Hayes R.B., Leitzmann M., Schatzkin A., Hollenbeck A.R., Silverman D.T.* Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Bladder Cancer: A Pooled Analysis. *Am J Epidemiol*. 2011 Apr 1; 173 (7): 721–30. doi: 10.1093/aje/kwq437.
 23. *Zhang D., Bai B., Xi Y., Wang T., Zhao Y.* Is aspirin use associated with a decreased risk of ovarian cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies with dose-response analysis. *Gynecol Oncol*. 2016 Aug; 142 (2): 368–77. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.543.
 24. *Zhang B., Liang X., Ye L., Wang Y.* No Chemopreventive Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Nonmelanoma Skin Cancer: Evidence from Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014 May 14; 9 (5): e96887. doi: 10.1371/journal.pone.0096887.
 25. *Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F., Ogawa H., Warlow C.P., Meade T.W.* Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011 Jan 1; 377 (9759): 31–41. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1.
 26. *Schernhammer E.S., Kang J.H., Chan A.T., Michaud D.S., Skinner H.G., Giovannucci E., Colditz G.A., Fuchs C.S.* A prospective study of aspirin use and the risk of pancreatic cancer in women. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jan 7; 96 (1): 22–8. doi: 10.1093/jnci/djh001.
 27. *Larsson S.C., Giovannucci E., Bergkvist L., Wolk A.* Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Dec; 15 (12): 2561–4. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0574.
 28. *Cao Y., Nishihara R., Wu K., Wang M., Ogino S., Willett W.C., Spiegelman D., Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Chan A.T.* Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Jun 1; 2 (6): 762–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6396.
 29. *Eibl G., Takata Y., Boros L.G., Liu J., Okada Y., Reber H.A., Hines O.J.* Growth stimulation of COX-2-negative pancreatic cancer by a selective COX-2 inhibitor. *Cancer Res*. 2005 Feb 1; 65 (3): 982–90.
 30. *Bastiaannet E., Sampieri K., Dekkers O.M., de Craen A.J., van Herk-Sukel M.P., Lemmens V., van den Broek C.B., Coebergh J.W., Herings R.M., van de Velde C.J., Fodde R., Liefers G.J.* Use of Aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients. *Br J Cancer*. 2012 Apr 24; 106 (9): 1564–70. doi: 10.1038/bjc.2012.101.
 31. *Walker A.J., Grainge M.J., Card T.R.* Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer survival: a cohort study. *Br J Cancer*. 2012 Oct 23; 107 (9): 1602–7. doi: 10.1038/bjc.2012.427.
 32. *Fraser D.M., Sullivan F.M., Thompson A.M., McCowan C.* Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2014 Jul 29; 111 (3): 623–7. doi: 10.1038/bjc.2014.264.
 33. *Ogawa F., Amano H., Ito Y., Matsui Y., Hosono K., Kitasato H., Satoh Y., Majima M.* Aspirin reduces lung cancer metastasis to regional lymph nodes. *Biomed Pharmacother*. 2014 Feb; 68 (1): 79–86. doi: 10.1016/j.biopha.2013.11.006.
 34. *Zhang G., Panigrahy D., Hwang S.H., Yang J., Mahakian L.M., Wettersten H.I., Liu J.Y., Wang Y., Ingham E.S., Tam S., Kieran M.W., Weiss R.H., Ferrara K.W., Hammock B.D.* Dual inhibition of cyclooxygenase-2 and soluble epoxide hydrolase synergistically suppresses primary tumor growth and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jul 29; 111 (30): 11127–32. doi: 10.1073/pnas.1410432111.
 35. *Forget P., De Kock M.* Perspectives in anaesthesia for cancer surgery. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Mar; 140 (3): 353–9. doi: 10.1007/s00432-013-1522-1.
 36. *Demaria S., Pikarsky E., Karin M., Coussens L.M., Chen Y.C., El-Omar E.M., Trinchieri G., Dubinett S.M., Mao J.T., Szabo E., Krieg A., Weiner G.J., Fox B.A., Coukos G., Wang E., Abraham R.T., Carbone M., Lotze M.T.* Cancer and inflammation: promise for biological therapy. *J Immunother*. 2010 May; 33 (4): 335–51. doi: 10.1097/CJI.0b013e3181d32e74.
 37. *Wrona D.* Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol*. 2006 Mar; 172 (1–2): 38–58. doi: 10.1016/j.jneuroim.2005.10.017.
 38. *Bartal I., Melamed R., Greenfeld K., Atzil S., Glasner A., Domankovich V., Naor R., Yardeni I.Z., Ben-Eliyahu S.* Immune perturbations in patients along the perioperative period: alterations in cell surface markers and leukocyte subtypes before and after surgery. *Brain Behav Immun*. 2010 Mar; 24 (3): 376–86. doi: 10.1016/j.bbi.2009.02.010.
 39. *Forget P., Vandenhende J., Berliere M., Machiels J.P., Nussbaum B., Legrand C., De Kock M.* Do Intraoperative Analgesics Influence Breast Cancer Recurrence After Mastectomy? A Retrospective Analysis. *Anesth Analg*. 2010 Jun 1; 110 (6): 1630–5. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d2ad07.
 40. *Slattery M.L., Herrick J.S., Bondurant K.L., Wolff R.K.* Toll-like receptor genes and their association with colon and rectal cancer development and prognosis. *Int J Cancer*. 2012 Jun 15; 130 (12): 2974–80. doi: 10.1002/ijc.26314.
 41. *Chan A.T., Ogino S., Fuchs C.S.* Aspirin Use and Survival After Diagnosis of Colorectal Cancer. *JAMA*. 2009 Aug 12; 302 (6): 649–58. doi: 10.1001/jama.2009.1112.
 42. *Liao X., Morikawa T., Lochhead P., Imamura Y., Kuchiba A., Yamauchi M., Noshio K., Qian Z.R., Nishihara R., Meyerhardt J.A., Fuchs C.S., Ogino S.* Prognostic Role of PIK3CA Mutation in Colorectal Cancer: Cohort Study and Literature Review. *Clin Cancer Res*. 2012 Apr 15; 18 (8): 2257–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2410.
 43. *Domingo E., Church D.N., Sieber O., Ramamoorthy R., Yanagisawa Y., Johnstone E., Davidson B., Kerr D.J., Tomlinson I.P., Midgley R.* Evaluation of PIK3CA Mutation As a Predictor of Benefit From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1; 31 (34): 4297–305. doi: 10.1200/JCO.2013.50.0322.
 44. *Steinbach G., Lynch P.M., Phillips R.K., Wallace M.H., Hawk E., Gordon G.B., Wakabayashi N., Saunders B., Shen Y., Fujimura T., Su L.K., Levin B., Godio L., Patterson S., Rodriguez-Bigas M.A., Jester S.L., King K.L., Schumacher M., Abbruzzese J., DuBois R.N., Hittelman W.N., Zimmerman S., Sherman J.W., Kelloff G.* The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000 Jun 29; 342 (26): 1946–52. doi: 10.1056/NEJM200006293422603.
 45. *Baron J.A., Sandler R.S., Bresalier R.S., Lanis A., Morton D.G., Riddell R., Iverson E.R., Demets D.L.* Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet*. 2008 Nov 15; 372 (9651): 1756–64. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61490-7.
 46. *Arber N., Lieberman D., Wang T.C., Zhang R., Sands G.H., Bertagnoli M.M., Hawk E.T., Eagle C., Coindreau J., Zaubler A., Lanis A., Levin B.* The APC and PreSAP Trials: A Post Hoc Noninferiority Analysis Using a Comprehensive New Measure for Gastrointestinal Tract Injury in 2 Randomized, Double-Blind Studies Comparing Celecoxib and Placebo. *Clin Ther*. 2012 Mar; 34 (3): 569–79. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.001.
 47. *Xu H.B., Shen F.M., Lv Q.Z.* Celecoxib enhanced the cytotoxic effect of cisplatin in chemo-resistant gastric cancer xenograft mouse models through a cyclooxygenase-2-dependent manner. *Eur J Pharmacol*. 2016 Apr 5; 776: 1–8. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.02.035.
 48. *Nugent F.W., Mertens W.C., Graziano S., Levitan N., Collea R., Gajra A., Marshall J., McCann J.* Docetaxel and cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib for advanced non-small cell lung cancer progressing after platinum-based chemotherapy: a multicenter phase II trial. *Lung Cancer*. 2005 May; 48 (2): 267–73. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.11.004.
 49. *Pruthi R.S., Derksen J.E., Moore D., Carson C.C., Grigson G., Watkins C., Wallen E.* Phase II trial of celecoxib in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2006 Apr 1; 12 (7 Pt 1): 2172–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2067.
 50. *Fox A., Medhurst S., Courade J.P., Glatz M., Dawson J., Urban L., Bevan S., Gonzalez I.* Anti-hyperalgesic activity of the cox-2 inhibitor lumiracoxib in a model of bone cancer pain in the rat. *Pain*. 2004 Jan; 107 (1–2): 33–40. doi: 10.1016/j.pain.2003.09.003.
 51. *Lai V., George J., Richey L., Kim H.J., Cannon T., Shores C., Couch M.* Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck*. 2008 Jan; 30 (1): 67–74. doi: 10.1002/hed.20662.
 52. *Gately S., Li W.W.* Multiple Roles of COX-2 in Tumor Angiogenesis: A Target for Antiangiogenic Therapy. *Semin Oncol*. 2004 Apr; 31 (2 Suppl 7): 2–11. doi: 10.1016/j.semincol.2004.03.040.
 53. *Singh B., Lucci A.* Role of cyclooxygenase-2 in breast cancer. *J Surg Res*. 2002 Nov; 108 (1): 173–9.
 54. *Seno H., Oshima M., Ishikawa T.O., Oshima H., Takaku K., Chiba T., Narumiya S., Taketo M.M.* Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E(2) receptor EP(2)-dependent angiogenesis in Apc(Delta716) mouse intestinal polyps. *Cancer Res*. 2002 Jan 15; 62 (2): 506–11.
 55. *Williams C.S., Tsujii M., Reese J., Dey S.K., DuBois R.N.* Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest*. 2000 Jun; 105 (11): 1589–94. doi: 10.1172/JCI9621.

56. Yuan A., Yu C.J., Shun C.T., Luh K.T., Kuo S.H., Lee Y.C., Yang P.C. Total cyclooxygenase-2 mRNA levels correlate with vascular endothelial growth factor mRNA levels, tumor angiogenesis and prognosis in non-small cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2005 Jul 1; 115 (4): 545–55. doi: 10.1002/ijc.20898.
57. Reddy B.S., Rao C.V., Seibert K. Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. *Cancer Res*. 1996 Oct 15; 56 (20): 4566–9.
58. Mutoh M., Takahashi M., Wakabayashi K. Roles of Prostanoids in Colon Carcinogenesis and their Potential Targeting for Cancer Chemoprevention. *Curr Pharm Des*. 2006; 12 (19): 2375–82. doi: 10.2174/13816120677698972.
59. Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. The Yin-Yang of tumor-associated macrophages in neoplastic progression and immune surveillance. *Immunol Rev*. 2008 Apr; 222: 155–61. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00607.x.
60. Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunol*. 2013 Dec 12; 39 (6): 1003–18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010.
61. Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P., Garrabrant T., Lastra R.R., Hagemann I.S., Lal P., Feldman M.D., Benencia F., Coukos G. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med*. 2014 Jun; 20 (6): 607–15. doi: 10.1038/nm.3541.
62. Dormond O., Foletti A., Paroz C., Rüegg C. NSAIDs inhibit alpha V beta 3 integrin-mediated and Cdc42/Rac-dependent endothelial-cell spreading, migration and angiogenesis. *Nat Med*. 2001 Sep; 7 (9): 1041–7. doi: 10.1038/nm0901-1041.
63. Rodrigues S., Van Aken E., Van Bocxlaer S., Attoub S., Nguyen Q.D., Bruyneel E., Westley B.R., May F.E., Thim L., Mareel M., Gespach C., Emami S. Trefoil peptides as proangiogenic factors in vivo and in vitro: Implication of cyclooxygenase-2 and EGF receptor signaling. *FASEB J*. 2003 Jan; 17 (1): 7–16. doi: 10.1096/fj.02-0201.com.
64. Hedi H., Norbert G. 5-Lipoxygenase Pathway, Dendritic Cells, and Adaptive Immunity. *J Biomed. Biotechnol. J Biomed Biotechnol*. 2004; 2004 (2): 99–105. doi: 10.1155/S1110724304310041.
65. Langley R.E., Rothwell P.M. Potential biomarker for aspirin use in colorectal cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Jan; 10 (1): 8–10. doi: 10.1038/nrcclinonc.2012.216.
66. Zhang H., Tian M., Xiu C., Wang Y., Tang G. Enhancement of antitumor activity by combination of tumor lysate-pulsed dendritic cells and celecoxib in a rat glioma model. *Oncol Res*. 2013; 20 (10): 447–55. doi: 10.3727/096504013X13685487925176.
67. Sceneay J., Smyth M.J., Möller A. The pre-metastatic niche: finding common ground. *Cancer Metastasis Rev*. 2013 Dec; 32 (3–4): 449–64. doi: 10.1007/s10555-013-9420-1.
68. Schönthal A.H. Exploiting cyclooxygenase-(in)dependent properties of COX-2 inhibitors for malignant glioma therapy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2010 Jul; 10 (6): 450–61. doi: 10.2174/1871520611009060450.
69. Shiang J.C., Jan R.L., Tsai M.K., Hsieh C.C., Kuo H.F., Kuo C.H., Yang S.N., Huang M.Y., Chen L.C., Hung C.H. Dipyrone & 2,5-dimethyl-celecoxib suppress Th2-related chemokine production in monocyte. *Indian J Med Res*. 2014 Jul; 140 (1): 109–15.
70. Herrmann C., Block C., Geisen C., Haas K., Weber C., Winde G., Möry T., Müller O. Sulindac sulfide inhibits Ras signaling. *Oncogene*. 1998 Oct 8; 17 (14): 1769–76. doi: 10.1038/sj.onc.1202085.
71. Lönnroth C., Andersson M., Asting A.G., Nordgren S., Lundholm K. Preoperative low dose NSAID treatment influences the genes for stemness, growth, invasion and metastasis in colorectal cancer. *Int J Oncol*. 2014 Dec; 45 (6): 2208–20. doi: 10.3892/ijo.2014.2686.
72. Samal S.K., Routray S., Veeramachaneni G.K., Dash R., Botlagunta M. Ketorolac salt is a newly discovered DDX3 inhibitor to treat oral cancer. *Sci Rep*. 2015 Apr 28; 5: 9982. doi: 10.1038/srep09982.
73. Botlagunta M., Vesuna F., Mironchik Y., Raman A., Lisok A., Winard P.Jr., Mukadam S., Van Diest P., Chen J.H., Farabaugh P., Patel A.H., Raman V. Oncogenic role of DDX3 in breast cancer biogenesis. *Oncogene*. 2008 Jun 26; 27 (28): 3912–22. doi: 10.1038/ncr.2008.33.
74. Arnold K.M., Opdenaker L.M., Flynn D., Sims-Mourtada J. Wound Healing and Cancer Stem Cells: Inflammation as a Driver of Treatment Resistance in Breast Cancer. *Cancer Growth Metastasis*. 2015 Jan 29; 8: 1–13. doi: 10.4137/CGM.S11286.
75. 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.
76. Cui Y.L., Li H.K., Zhou H.Y., Zhang T., Li Q. Correlations of tumor-associated macrophage subtypes with liver metastases of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14 (2): 1003–7. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.2.1003.
77. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*. 1989 Aug; 8 (2): 98–101.
78. Yamamura K., Sugimoto H., Kanda M., Yamada S., Nomoto S., Nakayama G., Fujii T., Koike M., Fujiwara M., Kadera Y. Comparison of inflammation-based prognostic scores as predictors of tumor recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Sep; 21 (9): 682–8. doi: 10.1002/jhpb.114.
79. Kos M., Hocaşade C., Kos F.T., Uncu D., Karakas E., Dogan M., Uncu H.G., Yildirim N., Zengin N. Prognostic role of pretreatment platelet/lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Sep; 128 (17–18): 635–40. doi: 10.1007/s00508-015-0724-8.
80. Feng J.F., Huang Y., Chen Q.X. A new inflammation index is useful for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2014 Sep 30; 7: 1811–5. doi: 10.2147/OTT.S68084.
81. Franklin B.S., Bossaller L., De Nardo D., Ratter J.M., Stutz A., Engels G., Brenker C., Nordhoff M., Mirandola S.R., Al-Amoudi A., Mangani M.S., Zimmer S., Monks B.G., Fricke M., Schmidt R.E., Espevik T., Jones B., Jarnicki A.G., Hansbro P.M., Busto P., Marshak-Rothstein A., Hornemann S., Aguzzi A., Kastenmüller W., Latz E. The adaptor ASC has extracellular and ‘prionoid’ activities that propagate inflammation. *Nat Immunol*. 2014 Aug; 15 (8): 727–37. doi: 10.1038/ni.2913.

Received 22.12.16
Accepted 15.02.17

ABOUT THE AUTHORS

Savelieva Olga E., MD, DSc, Senior Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: olga.sav.1980@gmail.com. SPIN-code: 9633-9449.

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

Tashireva Liubov A., PhD, Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: lkletptsova@mail.ru. SPIN-code: 4371-5340.

Denisov Evgeny V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: d_evgeniy@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9498-5797.

Isaeva Anna V., MD, Physician, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: seneann@mail.ru. SPIN-code: 2058-7166.

Для цитирования: Рзаева В.Ш., Гафтон Г.И., Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Мяснянкин М.Ю., Гафтон И.Г. Метастазы меланомы без клинически определяемой первичной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 79–85. DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-79-85
For citation: Rzaeva V.Sh., Gafton G.I., Anisimov V.V., Semiletova Yu.V., Myasnyankin M.Yu., Gafton I.G. Metastases of melanoma without clinically evident primary tumor. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 79–85. DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-79-85

МЕТАСТАЗЫ МЕЛАНОМЫ БЕЗ КЛИНИЧЕСКИ ОПРЕДЕЛЯЕМОЙ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

В.Ш. Рзаева¹, Г.И. Гафтон^{1,3}, В.В. Анисимов¹, Ю.В. Семилетова^{1,2},
М.Ю. Мяснянкин¹, И.Г. Гафтон¹

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург¹
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: vikky30@yandex.ru¹
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург²
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41²
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург³
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8³

Аннотация

Цель исследования. Систематизация данных, имеющихся в современной литературе, о диагностике и лечении метастазов меланомы без клинически определяемого первичной опухоли. **Материал и методы.** Анализ результатов лабораторно-инструментальной диагностики, хирургического и лекарственного лечения, представленных в рандомизированных клинических исследованиях, опубликованные за последние 10 лет в Medline, Embase и Кокрановской библиотеке. **Результаты.** Несмотря на постоянное совершенствование технологий обследования, на долю меланомы приходится до 12,6% от всех случаев метастазов рака без клинически определяемой первичной опухоли. Метастазы меланомы без клинически определяемой первичной опухоли составляют приблизительно от 1% до 8% от всех случаев меланомы. **Заключение.** Проблема метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли остается малоизучена. Литературные данные немногочисленны и иногда даже противоречивы. Поэтому необходимы дальнейшие проспективные исследования особенностей клинического течения и оптимизация диагностики и лечения больных с ММБПО.

Ключевые слова: метастазы меланомы без клинически определяемой первичной опухоли, спонтанная регрессия, иммуногистохимическое исследование, молекулярно-генетический анализ, комбинированное лечение.

Меланома кожи представляет собой злокачественную опухоль, возникающую в результате неопластической трансформации меланобластов, меланоцитов и невусных клеток, являясь первым локальным проявлением общего неопластического заболевания всей меланоцитарной системы организма человека [1]. Известно, что меланома может локализоваться не только в коже, но и в других органах и тканях. По данным ряда авторов, эта опухоль поражает кожу приблизительно в 87 % наблюдений, сосудистую оболочку глаза – в 7 %, а также возможно развитие меланомы в слизистых оболочках носа, ротоглотки, пищевода, вульвы,

влагалища, нижеампулярного отдела прямой кишки, мочевого пузыря и уретры [2, 3].

У некоторых больных первое клиническое проявление меланомы может выражаться возникновением метастазов в лимфатических узлах, в мягких тканях или во внутренних органах. Несмотря на тщательное клиническое обследование этих пациентов или даже данные аутопсии, выявить у них первичную опухоль не удается. В онкологической практике такая клиническая форма заболевания получила название «метастазы» меланомы без наличия клинически определяемой первичной опухоли (ММБПО). Возникновение у больных метастазов без клинически определяемой первичной

злокачественной опухоли не является клинической особенностью, характерной только для меланом. Частота случаев, когда онкологическое заболевание диагностируется по наличию метастазов, а локализация первичной опухоли даже при тщательном патологоанатомическом исследовании остается неизвестной, составляет от 3 до 15 % случаев от всех онкологических заболеваний [4–8]. Причем при гистологическом исследовании пораженных лимфатических узлов в 50–80 % случаев обнаруживаются клетки плоскоклеточного рака, в 20–40 % – клетки аденокарциномы, в 10–15 % – меланомы.

Возникновение метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли патогенетически может быть обусловлено исчезновением первичной меланомы кожи в процессе ее травматизации или полного разрушения, спонтанной регрессии и беспигментного варианта течения. По данным ряда авторов, клинические и гистологические проявления частичной спонтанной регрессии наблюдаются у 10–56 % больных первичной меланомой кожи. Полная спонтанная регрессия первичной опухоли у больных меланомой кожи является казуистикой и встречается в 0,3 % наблюдений [9, 10]. Также по литературным данным, причинами отсутствия первичной опухоли являются невозможность визуально дифференцировать первичную опухоль от доброкачественных пигментных невусов, локализация ее в глубоких слоях кожи, а также во внутренних органах и в лимфатических узлах в результате дисонтогенеза или захвата меланоцитов лимфатическими узлами в течение жизни человека [3, 4]. Пациенты с ММБПО составляют примерно от 1 до 8 % от всех случаев меланомы и до 12,6 % – среди всех случаев метастазов рака без первичной опухоли [10–12].

Впервые термин «метастаз рака без клинически определяемой первичной опухоли (*metastasis cancer of unknown primary tumor*)» был предложен T. Das Gupta et al. в 1963 г., которые проводили исследование с включением группы пациентов с метастазами меланомы неизвестной первичной опухоли [13]. В настоящее время в литературе можно встретить целый ряд терминов, обозначающих «метастаз рака без клинически определяемой первичной опухоли» (син.: «метастаз рака с неизвестным первичным очагом», «метастаз рака из невыявленного первичного очага», «*cancer of unknown primary*», «*tumor of unknown primary*», «*unknown primary origin*», «*occult primary*» и другие), смысл которых в разных публикациях может существенно изменяться в зависимости от использованных методов обследования больных [3, 4, 6, 13].

Мы, как и большинство авторов, под метастазами меланомы без клинически определяемой первичной опухоли подразумеваем те случаи, когда первичная меланома остается невыявленной как при

первичном обследовании пациента, так и в течение всего его лечения. Для научного обоснования оптимальной стратегии диагностики и лечения ММБПО необходимы рандомизированные исследования, которые в силу специфики этой патологии до сих пор не проводились, однако к определенным выводам все же можно прийти на основе анализа немногочисленных публикаций. У пациентов с ММБПО при обращении могут иметь место как метастазы в лимфатических узлах, так и метастазы во внутренние органы. По некоторым наблюдениям, у до 75 % больных метастазы локализовались более чем в 5 органах [3, 14, 15]. Наиболее частым является метастазирование в периферические лимфатические узлы. Метастатическому поражению подвержены любые группы лимфатических узлов. Отмечается, что у таких больных чаще поражаются подмышечные лимфатические узлы (25,3 %), в 1 случае наблюдалось двустороннее поражение. Лимфоузлы шеи поражаются в 29,4 % случаев, в 1 наблюдении двустороннее поражение; в 2,9 % – лимфоузлы шеи; в 14,7 % – паховой области, в 8,8 % – пахово-подвздошной области, в 8,8 % – поражение более двух коллекторов лимфатических узлов. В 69,1 % случаев отмечено множественное поражение лимфатических узлов, в 17 % имелись висцеральные метастазы. Исследователям удалось установить, что ММБПО в 2,5–3 раза чаще встречаются у мужчин (64,7 %), чем у женщин (35,3 %). Возраст больных составлял от 17 до 79 лет, в среднем – 42,3 года. Продолжительность анамнеза составляла от 1 мес до 3 лет, в среднем – 5,1 мес [7, 12, 16–18].

При анализе анамнестических данных отмечено, что у 42,9 % больных на коже имелись различные пигментные образования. Из них у 11,8 % больных отмечено травматическое повреждение пигментного образования с последующей спонтанной регрессией опухоли, у 14,7 % – спонтанная регрессия без травматического повреждения. В 11,8 % случаев при поступлении в клинику на коже имелся депигментированный участок от 0,2 до 1,5 см в диаметре, в 3,3 % – рубец после травмы пигментного образования.

Таким образом, все пациенты с ММБПО могут быть условно разделены на две группы. Первая группа представлена больными с первичной меланомой, которая по своим размерам, скрытой локализации и метаболической активности находится вне пределов диагностических возможностей и поэтому не может быть обнаружена. Ко второй группе относятся больные со спонтанно регрессировавшей или механически разрушенной и к моменту наблюдения полностью отсутствующей первичной меланомой. По данным ряда авторов [3, 4, 19], частичная или полная самопроизвольная регрессия первичной меланомы может иметь место в 15 % случаев. Время от спонтанной регрессии пигментных образований кожи до появления

увеличенных лимфатических узлов составило от 1 года до 17 лет, в среднем 3 года [16].

В свое время физикальное обследование являлось основным и единственным методом в поиске первичной меланомы. В настоящее время такое обследование является недостаточным в связи с возможными микроскопическими размерами первичной меланомы [1]. Учитывая тот факт, что меланома относится к категории нейроэктодермальных опухолей и часто располагается не только на коже верхних и нижних конечностей, туловища и головы, а также встречается на сосудистой оболочке глаза и слизистых оболочках внутренних органов, пациенты с ММБПО наряду с осмотром кожных покровов обязательно должны быть подвергнуты тщательному клиническому обследованию слизистых оболочек и внутренних органов [3, 12]. Еще в 1963 г. Das Gupta предложил включить в медицинские осмотры пациентам с ММБПО офтальмоскопию и осмотр аногенитальной области [13].

Усовершенствование методов ультразвуковой и эндоскопической диагностики, появление компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) предоставило целый ряд новых возможностей для визуализации новообразований и выявления скрытых опухолей. В литературе встречаются оценки эффективности совместного применения КТ и МРТ, а также ПЭТ и КТ в диагностике пациентов с ММБПО [20, 21]. Чувствительность совместного применения этих методов составляет 71 %, специфичность – 73 %, точность – 72 %. Однако установить локализацию первичной опухоли удастся далеко не во всех случаях. Многие авторы [22–24] сообщают, что до трети пациентов получают лечение по поводу метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли после всестороннего клинического обследования, панэндоскопии, КТ или МРТ мягких тканей и ПЭТ.

Выполнение тонкоигольной аспирационной (ТАБ), инцизионной, эксцизионной или трепан-биопсии пораженного лимфатического узла является необходимой процедурой для морфологической верификации диагноза при метастазах рака без клинически определяемой первичной опухоли и в ряде специализированных учреждений является стандартным этапом обследования больных. Цитологическое исследование пунктата измененного лимфатического узла, по некоторым данным, подтверждает опухолевый процесс более чем в 65,7 % случаев [25]. Наиболее рациональным является выполнение трепан-биопсии под ультразвуковым контролем, что повышает вероятность получения информативного материала для морфологического исследования [26].

Другой перспективной возможностью использования биопсийного материала является

выполнение иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа [24, 27, 28]. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) прочно вошло в клиническую практику при различных онкологических заболеваниях и является определяющим для верификации процесса, дифференциальной диагностики и определения тактики дальнейшего лечения и прогноза. В настоящее время определена следующая иммуногистохимическая картина при метастазах меланомы: характерными являются экспрессия Vimentin, protein S100(A4) в опухолевых клетках, а также наличие специфических меланоцитарных маркеров: PanMelanoma (Cocktail, of HMB-45, Mart-1 and Tyrosinasa), Melan-A (A103), Melanosoma (HMB45), MITF-M (microphthalmia transcription factor Melan-A), Tyrosinasa (Tyrosinasa-related proteins 1 and 2), в 3–10 % может наблюдаться экспрессия PanCK(AE1/AE3). К прогностическим маркерам меланомы относятся p53, Ki67, белки теплового шока, bcl 2, VLA-, a-v/b-3 интегрины, CD 26, NM 23, E-кадгерин, циклин D1, циклин D3, p16INK-4a, фактор VIII, CD 31, CD 34, подопланин, C-kit [24, 29].

Молекулярно-генетическое исследование – флуоресцентная in situ гибридизация (FISH) с определением состояния генов RREB1(6p25), MYB(6q23), CCND1(11q13), CEP6 – устанавливает генетические нарушения, позволяет улучшить диагностику меланоцитарных поражений кожи, установить предмеланомные процессы (невусы с пограничными диспластическими изменениями), а также проводить дифференциальный диагноз между меланомой и немеланоцитарными новообразованиями. Для меланомы характерны следующие параметры: среднее количество гена CCND1 на ядро $\geq 2,5$; ядер с «ненормальным» количеством гена RREB1 (т.е. ядра с сигналами RREB1 более или менее 2) ≥ 63 %; ядер с потерей гена MYB относительно CEP6 ≥ 31 %; среднее количество гена MYB на ядро $\geq 2,5$. Генетические нарушения присутствуют как на ранней стадии формирования опухоли (фаза радиального роста), так и на более поздней (фаза вертикального роста). При этом степень выраженности этих нарушений не зависит от фазы развития опухоли. Помимо этого, отмечено существование меланом с преобладающим типом нарушений: с амплификацией или с делецией исследуемых генов. Также было установлено, что в наибольшей степени (в 72,1 %) подвержен аберрациям ген RREB1. Не менее чем у 50 % больных меланомой обнаруживаются мутации генов BRAF V600E, NRAS, C-KIT, которые играют важную роль для выбора дальнейшей тактики лечения [24, 29].

Таким образом, можно прийти к заключению, что иммуногистохимический и молекулярно-генетические анализы представляются перспективными и требуется их включение в стандарты диагностики ММБПО.

Следует отметить, что в литературе проблема ММБПО мало освещена. Не существует единого мнения относительно методов хирургического и/или комбинированного лечения метастазов, включая системную лекарственную терапию [3, 12, 14, 16]. Отдаленные результаты лечения таких больных нельзя признать удовлетворительными. Тактика лечения пациентов с ММБПО предусматривает, в первую очередь, определение первичной опухоли и устранение ее и метастатического очага хирургическим путем вне зависимости от статуса первичной опухоли, с последующей морфологической верификацией и уточнением уровня дифференцировки опухоли и ее метастатической активности.

Объем лимфодиссекций при метастазах в регионарный коллектор принципиально остается тем же, что и при опухолях установленной локализации. По данным С.В. Зинченко (2011), только 19 пациентам хирургическое лечение было дополнено иммунотерапией (3 млн ЕД через день, в течение не менее 6 мес). Пациентам, имевшим органное распространение метастазов, была проведена монокимиотерапия дакарбазином (2–6 курсов). Средняя продолжительность жизни пациентов, получивших хирургическое лечение, составила $27,7 \pm 5,1$ (17,6–37,8) мес. У пациентов, чье лечение было дополнено химиотерапией (иммунотерапией) – $32,8 \pm 5,8$ (21,5–44,2) мес. Общий показатель средней продолжительности жизни пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага составил $27,0 \pm 3,8$ (19,6–34,3) мес.

По данным ряда авторов [11], при медиане наблюдения в 7,7 года, результаты 5-летней и 10-летней общей выживаемости у больных ММБПО составили 55 % и 44 % соответственно. Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о том, что ситуация значительно улучшилась за последние 5 лет после внедрения в клиническую практику современных высокоэффективных препаратов. В 2011 г. FDA для клинического применения был утвержден вемурафениб – селективный ингибитор BRAFV600E-киназы (при мутации BRAFV600E), в 2013 г. – дабрафениб (также ингибитор BRAF-киназы) и траметиниб (МЕК ингибитор). Препараты обладают высокой эффективностью, но эффекты в большинстве случаев кратковременны [30–32].

Данные доклинического исследования показали возможность использования антител, которые блокируют PD-1 (Programmed cell death 1) и PD-L1 (Programmed death-ligand 1), для лечения различных опухолей [33, 34]. В настоящее время зарегистрированы или проходят клинические исследования несколько препаратов, блокирующих PD-1 или рецептор PD-L1: Pembrolizumab (MK-3475) IgG4 генно-инженерные антитела, Nivolumab (MDX1106, BMS-936558) IgG4 человеческие антитела, Pidilizumab (CT-011) IgG1 гуманизированные антитела, PD-L1 BMS935559 (MDX-1105) IgG4 человеческие антитела, MPDL3280A IgG1 генно-

инженерные человеческие антитела, MEDI4736 IgG1 генно-инженерные человеческие антитела, MSB0010718C IgG1 человеческие антитела [35, 36]. Возможно, что разрабатываемые более специфические иммунотерапевтические подходы (вакциноterapia, генная терапия) позволят улучшить результаты и таким образом перевести диссеминированную меланому из разряда резистентных опухолей в чувствительные [37].

Неоднозначными остаются суждения в отношении прогноза при метастазах меланомы без клинически определяемой первичной опухоли [38]. Наиболее часто в качестве прогностических факторов рассматриваются спонтанная регрессия, число пораженных лимфатических коллекторов, число пораженных лимфатических узлов в пределах одного коллектора, размеры метастазов, возраст больных. Следует отметить, что даже полный регресс первичной меланомы не связан с каким-либо улучшением прогноза заболевания. В европейских исследованиях описаны наблюдения, когда метастазы возникали спустя 10 лет и более после самопроизвольной регрессии первичной меланомы кожи [19].

Рядом авторов отмечено, что у пациентов, переживших 5-летний срок наблюдения, имело место изолированное поражение метастазами только одного лимфатического коллектора. Этим больным было проведено хирургическое лечение, дополненное системной полихимиотерапией. У таких пациентов прогноз заболевания не отличается от такового у больных с наличием первичной опухоли III стадии. Неблагоприятный прогноз отмечен при поражении метастазами шейных лимфатических узлов; ни один из пациентов не пережил 5-летний срок наблюдения [3, 16, 39]. Возраст 50 лет и старше, мужской пол и III стадия заболевания были определены как неблагоприятные прогностические факторы [5, 44, 45].

Нельзя оставить без внимания тот факт, что в исследовании, проведенном в США N.J. Samadder et al. (2015), представлены случаи наследственной предрасположенности к развитию метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли. Их частота составила (ОР 1,28 [95 % ДИ 1,01–1,62]) среди 4160 больных с метастазами без клинически определяемой первичной опухоли [18].

Таким образом, представленный анализ литературы свидетельствует о том, что проблема метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли остается весьма малоизученной. Литературные данные немногочисленны и иногда даже противоречивы. Поэтому необходимы дальнейшие проспективные исследования особенностей клинического течения, разработка оптимального алгоритма диагностики, а также анализ результатов лечения больных с метастазами меланомы без клинически определяемой первичной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Часть 1. СПб.: Наука, 1995. 151 с.
2. Новинская М.М. Клиника и лечение меланом. М., 1970. 184 с.
3. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Часть 2. СПб.: Наука, 1996. 280 с.
4. Vaab G.H., Bride C.M. Malignant melanoma. The patient with an known site of primary origin. Arch Surg. 1975. 110 (8): 896–900.
5. Рудык А.Н., Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш., Хамидуллин Р.Г., Чернышев В.А. Результаты диагностики и лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Сибирский онкологический журнал. 2010; 1: 64–67.
6. Merabishvili V.M. Malignant Melanoma-up-to-date tendencies (the morbidity, the mortality, the diagnostics). Oncological issues. 2006; 3: 275–287.
7. Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш., Рудык А.Н. К вопросу о классификации метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Казанский медицинский журнал. 2010; 91 (2): 246–248.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М., 2013. 289 с.
9. Анисимов В.В., Раджабова З.А., Веснин А.Г., Барчук А.С. Оценка метода регионарного распространения опухолевого процесса у больных первичной меланомой кожи – Усовершенствованная медицинская технология. СПб., 2008.
10. Зинченко С.В., Рудык А.Н., Хасанов Р.Ш. Лечение больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; 20 (3): 3–12.
11. Cormier J.N., Xing Y., Feng L., Huang X., Davidson L., Gershenwald J.E., Lee J.E., Mansfield P.F., Ross M.I. Metastatic Melanoma to Lymph Nodes in Patients with Unknown Primary Sites. Cancer. 2006 May 1; 106 (9): 2012–20.
12. Марочко А.Ю., Косых Н.Э., Брянцева А.И., Боровская Т.Ф., Маяцкая Т.М., Крылова И.Е., Змеул В.К. Метастазы меланомы без выявленного первичного очага. Дальневосточный медицинский журнал. 2009; 1: 47–49.
13. Das Gupta T., Bowden L., Berg J.W. Malignant melanoma of unknown primary origin. Surg Gynecol Obstet. 1963; 117: 341–5.
14. Ахметов И.Р. Меланома кожи: тактика хирургического лечения в отношении регионарных лимфатических узлов. Siberian Journal of Oncology. 2006; 3: 68–73.
15. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. В кн.: Онкология / Под ред. И.В. Поддубной. М., 2009: 750–757.
16. Гафур-Ахунов М.А., Амирасланов А.Т., Паршиков С.М., Демидов Л.В., Яворский В.В., Федотенко С.П. Метастазы меланомы в периферические лимфатические узлы без выявленного первичного очага. Вестник ВОИЦ АМН СССР. 1991; 3: 24–27.
17. Savoia P., Fava P., Osella-Abate S., Nardò T., Comessatti A., Quaglini P., Bernengo M.G. Melanoma of unknown primary site: a 33-year experience at the turin melanoma centre. Melanoma Res. 2010; 20: 227–32.
18. Samadder N.J., Smith K.R., Hanson H., Pimentel R., Wong J., Boucher K., Akerley W., Gilcrease G., Ulrich C.M., Burt R.W., Curtin K. Familial risk in patients with carcinoma of unknown primary. JAMA Oncol. 2016 Mar; 2 (3): 340–6. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4265.
19. Manola J., Ibrahim J., Atkins M., Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic. J Clin Oncol. 2000 Nov 15; 18 (22): 3782–93.
20. Miller F.R., Kamad A.B., Eng T., Hussey D.H., McGuff H.S., Otto R.A. Management of unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET Scan and negative panendoscopy. Head Neck. 2008 Jan; 30 (1): 28–34.
21. Chen Y.H., Yang X.M., Li S.S., Wang Y.H., He J.J., Yang Y.D., Wang S., Liu J.J., Zhang X.L. Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. J Med Imaging Radiat Oncol. 2012; 56 (1): 66–74. doi: 10.1111/j.1754-9485.2011.02331.x.
22. Guarischi A., Keane T.J., Elhakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. Cancer (Philad.). 1987; 59 (3): 572–577.
23. Анисимов В.В. Стандартное обследование пациентов с подозрением на меланому. Современная клиническая классификация. Практическая онкология. 2001; 4: 12–22.
24. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань, 2012. 624 с.
25. Strojani P., Ferlito A., Medina J.E., Woolgar J.A., Rinaldo A., Robbins K.T., Fagan J.J., Mendenhall W.M., Paleri V., Silver C.E., Olsen K.D., Corry J., Sudrez C., Rodrigo J.P., Langendijk J.A., Devaney K.O., Kowalski L.P., Hartl D.M., Haigentz M.Jr, Werner J.A., Pellitteri P.K., de Bree R., Wolf G.T., Takes R.P., Genden E.M., Hinni M.L., Mondin V., Shah A.R., Barnes L. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. Head Neck. 2011 Jan; 35 (1): 123–32. doi: 10.1002/hed.21898.
26. Starritt E.C., Uren R.F., Scolyer R.A., Quinn M.J., Thompson J.F. Ultrasound Examination of Sentinel Nodes in the Initial Assessment of Patients With Primary Cutaneous Melanoma. Ann Surg Oncol. 2005; 12 (1): 18–23. doi: 10.1245/ASO.2005.03.019.
27. Velez A., Walsh D., Constantine P. Karakousis. Treatment of Unknown Primary Melanoma. Cancer. 1991 Dec 15; 68 (12): 2579–81.
28. Новик А.В., Моисеенко В.М. Диагностика и лечение опухолей неизвестной первичной локализации. Вопросы онкологии. 2004; 3: 271–278.
29. Вишневская Я.В., Строганова А.М., Сендерович А.И., Полуэктова Ю.В., Машенкина Я.А., Утяшев И.А. Современная гистологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая диагностика меланомы кожи. Сибирский онкологический журнал. 2012; 4: 74–75.
30. Bollag G., Tsai J., Zhang J., Zhang C., Ibrahim P., Nolop K., Hirth P. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. Nat Rev Drug Discov. 2012; 11 (11): 873–86. doi: 10.1038/nrd3847.
31. Ballantyne A.D., Garnock-Jones K.P. Dabrafenib: first global approval. Drugs. 2013; 73 (12): 1367–76. doi: 10.1007/s40265-013-0095-2.
32. Wright C.J., McCormack P.L. Trametinib: first global approval. Drugs. 2013; 73 (11): 1245–54. doi: 10.1007/s40265-013-0096-1.
33. Blank C., Brown I., Peterson A.C., Spiotto M., Iwai Y., Honjo T., Gajewski T.F. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. Cancer Res. 2004; 64 (3): 1140–45.
34. Okazaki T., Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int. Immunol. 2007; 19 (7): 813–24.
35. Абрамов М.Е. Современные достижения в лекарственной терапии диссеминированной меланомы кожи. Фарматека. 2015; 18 (311).
36. Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. J Clin Oncol. 2015; 33 (17): 191–9. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
37. Chin L., Garraway L.A., Fisher D.E. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. US Genes Dev. 2006. Vol. 20 (16): 2149–82.
38. Kamposioras K., Petheroudakis G., Pectasides D., Pavlidis N. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2011; 78 (2): 112–26. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.04.007.
39. Milton G.W., Shaw H.M., Mearthy W.H. Occult primary malignant melanoma; factors influencing survival. Brit J Surg. 1977. 64 (11): 805–808.

Поступила 6.02.17

Принята в печать 16.03.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рзаева Виктория Шамсадиновна, аспирант научного отделения общей онкологии и урологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: vikky30@yandex.ru. SPIN-код: 2555-9895.

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.

Анисимов Валентин Вадимович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: valientin_anisimov@mail.ru. SPIN-код: 5156-2196.

Мяснянкин Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mihaile-mjasnjankin@rambler.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: ssemiletov@mail.ru.

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.

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

METASTATIC MELANOMA WITHOUT CLINICALLY EVIDENT PRIMARY TUMOR

V.Sh. Rzaeva¹, G.I. Gafton^{1,3}, V.V. Anisimov¹, Yu.V. Semiletova^{1,2},
M.Yu. Myasnyankin¹, I.G. Gafton¹

N.N. Petrov Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russia¹

68, Leningradskay Street, 197758-Saint-Petersburg, township Pesochnyj, Russia.

E-mail: vikky30@yandex.ru¹

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia²

41, Kirochnaya Street, 191015-Saint-Petersburg, Russia²

I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia³

6–8, L'va Tolstogo, 197022-Saint-Petersburg, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to systematize the data available in the modern literature on the diagnosis and treatment of metastatic melanoma without clinically evident primary tumor. **Materials and methods.** The results of laboratory-instrumental diagnostics, surgical and drug treatment presented in randomized clinical trials, published over the past 10 years in Medline, Embase and the Cochrane Library were analyzed. **Results.** Despite continuous improvement in imaging techniques, melanoma accounts for up to 12.6 % of all cases of metastatic cancer with an unknown primary site. Metastatic melanoma without clinical evidence of primary tumor accounts for approximately 1% to 8% of all melanoma cases. **Conclusion.** Metastatic melanoma without clinically evident primary tumor has not been extensively studied. Until now, only a few reports on metastatic melanoma without clinically evident primary tumor have been available. Therefore, further prospective studies of clinical course and optimization of diagnosis and treatment of patients with metastatic melanoma without clinically evident primary tumor are needed.

Key words: metastatic melanoma without clinically evident primary tumor, spontaneous regression, immunohistochemical study, molecular genetic analysis, combined modality treatment.

REFERENCES

1. Vagner R.I., Anisimov V.V., Barchuk A.S. Melanoma of the skin. Part 1. SPb., 1995. 151 p. [in Russian]
2. Novinskaya M.M. Clinica and treatment of melanomas. Moscow, 1970. 184 p. [in Russian]
3. Vagner R.I., Anisimov V.V., Barchuk A.S. Melanoma of the skin. Part 2. SPb., 1996. 280 p. [in Russian]
4. Baab G.H., Bride C.M. Malignant melanoma. The patient with an known site of primary origin. Arch Surg. 1975. 110 (8): 896–900.
5. Rudyk A.N., Zinchenko S.V., Khasanov R.Sh., Khamidullin R.G., Chernyshev V.A. Diagnosis and treatment outcomes in patients with squamous cell cancer metastases in lymph nodes of the neck with no detectable primary tumor. Siberian Journal of Oncology. 2010; 1: 64–67. [in Russian]
6. Merabishvili V.M. Malignant Melanoma-up-to-date tendencies (the morbidity, the mortality, the diagnostics). Oncological issues. 2006; 3: 275–287.
7. Zinchenko S.V., Khasanov R.Sh., Rudyk A.N. On the classification of metastases of malignant tumors with unidentified primary focus. Kazan Medical Journal. 2010; 91 (2): 246–248. [in Russian]
8. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Moscow, 2013. 289 p. [in Russian]
9. Anisimov V.V., Radzhpova Z.A., Vesnin A.G., Barchuk A.S. Evaluation of the method of regional spread of the tumor process in patients with primary skin melanoma – Advanced medical technology. SPb., 2008. [in Russian]
10. Zinchenko S.V., Rudyk A.N., Khasanov R.Sh. Treatment of patients with metastases of malignant tumors without an identified primary focus. Vestnik RONC im. N.N. Blochina RAMN. 2009; 20 (3): 3–12. [in Russian]
11. Cormier J.N., Xing Y., Feng L., Huang X., Davidson L., Gershenwald J.E., Lee J.E., Mansfield P.F., Ross M.I. Metastatic Melanoma to Lymph Nodes in Patients with Unknown Primary Sites. Cancer. 2006 May 1; 106 (9): 2012–20.
12. Marochko A.Yu., Kosykh N.E., Briancheva A.I., Borovckaya T.F., Mayatskaya T.M., Krylova I.E., Zmeul V.K. Metastases of melanoma without an identified primary focus. Russian Far East Medical Journal. 2009; 1: 47–49. [in Russian]
13. Das Gupta T., Bowden L., Berg J.W. Malignant melanoma of unknown primary origin. Surg Gynecol Obstet. 1963; 117: 341–5.
14. Ahmetov I.R. Melanoma of the skin: tactics of surgical treatment for regional lymph nodes. Siberian Journal of Oncology. 2006; 3: 68–73. [in Russian]
15. Komarov I.G., Komov D.V. Metastases of malignant tumors without an identified primary focus. In book: Oncology / Ed. by I.V. Poddubnaya. Moscow, 2009: 750–757. [in Russian]
16. Gafur-Akhunov M.A., Amirasanov A.T., Parshikov S.M., Demidov L.V., Yavorskiy V.V., Fedotenko S.P. Metastasis of melanoma in peripheral lymph nodes without an identified primary focus. Vestnik RONC im. N.N. Blochina RAMN. 1991; 3: 24–27. [in Russian]
17. Savoia P., Fava P., Osella-Abate S., Nardò T., Comessatti A., Quaglini P., Bernengo M.G. Melanoma of unknown primary site: a

- 33-year experience at the turin melanoma centre. *Melanoma Res.* 2010; 20: 227–32.
18. *Samadder N.J., Smith K.R., Hanson H., Pimentel R., Wong J., Boucher K., Akerley W., Gilcrease G., Ulrich C.M., Burt R.W., Curtin K.* Familial risk in patients with carcinoma of unknown primary. *JAMA Oncol.* 2016 Mar; 2 (3): 340–6. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4265.
 19. *Manola J., Ibrahim J., Atkins M., Kirkwood J.* Prognostic factors in metastatic. *J Clin Oncol.* 2000 Nov 15; 18 (22): 3782–93.
 20. *Miller F.R., Kamad A.B., Eng T., Hussey D.H., McGuff H.S., Otto R.A.* Management of unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET Scan and negative panendoscopy. *Head Neck.* 2008 Jan; 30 (1): 28–34.
 21. *Chen Y.H., Yang X.M., Li S.S., Wang Y.H., He J.J., Yang Y.D., Wang S., Liu J.J., Zhang X.L.* Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012; 56 (1): 66–74. doi: 10.1111/j.1754-9485.2011.02331.x.
 22. *Guarisch A., Keane T.J., Elhakim T.* Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. *Cancer (Philad.).* 1987; 59 (3): 572–577.
 23. *Anisimov V.V.* Standard examination of patients with suspected melanoma. Modern clinical classification. *Practical Oncology.* 2001; 4: 12–22. [in Russian]
 24. *Manual on immunohistochemical diagnostics of human tumors / Eds. S.V. Petrov, N.T. Raykhlin.* Kazan, 2012. 624 p. [in Russian]
 25. *Strojan P., Ferlito A., Medina J.E., Woolgar J.A., Rinaldo A., Robbins K.T., Fagan J.J., Mendenhall W.M., Paleri V., Silver C.E., Olsen K.D., Corry J., Suárez C., Rodrigo J.P., Langendijk J.A., Devaney K.O., Kowalski L.P., Hartl D.M., Haigentz M.Jr, Werner J.A., Pellitteri P.K., de Bree R., Wolf G.T., Takes R.P., Genden E.M., Hinni M.L., Mondin V., Shaha A.R., Barnes L.* Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck.* 2011 Jan; 35 (1): 123–32. doi: 10.1002/hed.21898.
 26. *Starratt E.C., Uren R.F., Scolyer R.A., Quinn M.J., Thompson J.F.* Ultrasound Examination of Sentinel Nodes in the Initial Assessment of Patients With Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12 (1): 18–23. doi: 10.1245/ASO.2005.03.019
 27. *Velez A., Walsh D., Constantine P. Karakousis.* Treatment of Unknown Primary Melanoma. *Cancer.* 1991 Dec 15; 68 (12): 2579–81.
 28. *Novik A.V., Moiseenko V.M.* Diagnosis and treatment of tumors of unknown primary localization. *Problems in oncology.* 2004; 3: 271–278. [in Russian]
 29. *Vishnevskaya Ya.V., Stroganova A.M., Senderovich A.I., Poluvertova Yu.V., Mashenkina Ya.A., Utyashev I.A.* Modern histological, immunohistochemical and molecular-genetic diagnostics of skin melanoma. *Siberian Journal of Oncology.* 2012; 4: 74–75. [in Russian]
 30. *Bollag G., Tsai J., Zhang J., Zhang C., Ibrahim P., Nolop K., Hirth P.* Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11 (11): 873–86. doi: 10.1038/nrd3847
 31. *Ballantyne A.D., Garnock-Jones K.P.* Dabrafenib: first global approval. *Drugs.* 2013; 73 (12): 1367–76. doi: 10.1007/s40265-013-0095-2.
 32. *Wright C.J., McCormack P.L.* Trametinib: first global approval. *Drugs.* 2013; 73 (11): 1245–54. doi: 10.1007/s40265-013-0096-1.
 33. *Blank C., Brown I., Peterson A.C., Spiotto M., Iwai Y., Honjo T., Gajewski T.F.* PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2004; 64 (3): 1140–45.
 34. *Okazaki T., Honjo T.* PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int. Immunol.* 2007; 19 (7): 813–24.
 35. *Abramov M.E.* Modern Advances in Drug Therapy for Disseminated Skin Melanoma. *Farmateka.* 2015; 18 (311). [in Russian]
 36. *Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D.* Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (17): 191–9. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
 37. *Chin L., Garraway L.A., Fisher D.E.* Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *US Genes Dev.* 2006. Vol. 20 (16): 2149–82.
 38. *Kamposioras K., Pentheroudakis G., Pectasides D., Pavlidis N.* Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011; 78 (2): 112–26. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.04.007.
 39. *Milton G.W., Shaw H.M., McCarthy W.H.* Occult primary malignant melanoma; factors influencing survival. *Brit J Surg.* 1977. 64 (11): 805–808.

Received 6.02.17
Accepted 16.03.17

ABOUT THE AUTHORS

Rzaeva Viktoriya Sh., MD, postgraduate, Scientific Department of General Oncology and Urology, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: vikky30@yandex.ru. SPIN-code: 2555-9895.

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.

Anisimov Valentin V., MD, DSc, Leading Researcher of Scientific Department of General Oncology and Urology, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: valentin_anisimov@mail.ru. SPIN-code: 5156-2196.

Myasnyankin Mikhail Yu., MD, PhD, Physician, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: mihail-mjasnjankin@rambler.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.

Gafton Ivan G., MD, PhD, Physician, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: gafton_ivan@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Сураева Ю.Э. Роль МРТ в комплексной лучевой диагностике нарушений проходимости мочеточников у онкологических больных (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 86–91. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-86-91.

For citation: Suraeva Yu.E. Role of MRI in the diagnosis of ureteral obstruction in cancer patients (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 86–91. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-86-91.

РОЛЬ МРТ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ПРОХОДИМОСТИ МОЧЕТОЧНИКОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.Э. Сураева

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва
115634 г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: maicky@rambler.ru

Аннотация

Причины осложнений с нарушением оттока мочи у онкологических пациентов являются важным аспектом в определении стратегии и тактики лечения. При выявлении данной патологии особую роль играют уровень и причины стеноза мочеточников. Несмотря на высокую информативность экскреторной урографии и компьютерной томографии в определении уровня стеноза мочеточников, их значимость и возможности в выявлении причин нарушения уродинамики именно в онкологии сравнительно невелики и фактически ограничены определением наличия или отсутствия конкрементов. В качестве альтернативы рассматривается магнитно-резонансная томография, которая благодаря высокой тканевой специфичности способна выявить не только уровень стеноза, но и его причину. Особенно важным представляется безопасность метода даже при необходимости использования контрастного усиления и отсутствие ионизирующего излучения. Комплексный и точный алгоритм обследования данной категории пациентов при использовании МРТ значительно уменьшает необходимый для точной диагностики объем процедур, включая инвазивные, и сокращает время диагностического этапа, позволяя быстрее перейти непосредственно к устранению причин дилатации мочеточников и сохранению функции почек.

Ключевые слова: расширение мочеточника, нарушение мочевыведения, экскреторная урография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, МР-урография.

Одной из серьезных проблем в онкологической практике у пациентов с различными опухолями является нарушение уродинамики верхних мочевых путей, чаще проявляющееся как осложнение определенных этапов лечения.

Причинами, вызывающими нарушение проходимости мочеточников, могут быть как первичные онкологические поражение самих мочеточников, так и специфические неопластические процессы расположенных рядом органов и структур. Кроме того, нарушение мочевыведения за счет сужения просвета мочеточников иногда может возникать в результате реактивных поствоспалительных (рубцовых?) изменений тканей по периферии опухолей, но более часто как осложнение при хирургическом [1] и (реже) лучевом лечении [2]. В связи с многообразием причин нарушения уродинамики у онкологических больных целесообразно разделить их на несколько групп:

- первичные доброкачественные и злокачественные опухоли мочеточников,
- опухоли таза и брюшинного пространства, компримирующие мочеточник извне или вовлекающие (инфильтрирующие) его стенку,

– деформации и стриктуры мочеточника в результате реактивных, воспалительных процессов как осложнения хирургических вмешательств и/или лучевой терапии,

- мочекаменная болезнь.

Первичные опухоли мочеточников как причина сужения их просвета являются редким онкологическим заболеванием и встречаются в 2 раза реже, чем, например, опухоли лоханки, которые, в свою очередь, составляют лишь 6–7 % от первичных опухолей почек. В случае локализации опухоли в мочеточнике преимущественно поражается его дистальный отдел. Образования могут быть монофокальными, но чаще встречается их мультифокальный рост. Билатеральное поражение отмечается только в 2–4 % случаев, но может быть и чаще у отдельных групп пациентов с высоким риском заболевания, например при Балканской нефропатии [3].

Гораздо чаще сдавление и/или прорастание мочеточников с нарушением их проходимости вызывают онкологические заболевания органов и структур, расположенных рядом с мочеточниками. По данным зарубежных авторов, у пациентов с

неинвазивной опухолью мочевого пузыря после трансуретральной резекции (ТУР) в 17,2 % случаев развивается рецидив заболевания, сопровождающийся стенозом мочеточников [4]. У 10 % пациентов опухоль предстательной железы также может явиться причиной обструкции мочевых путей [5]. При распространенном опухолевом процессе рака шейки матки часто вовлекались мочеточники с развитием уретеро- и пиелэктазии [6]. Также возможно поражение мочеточников при рецидивном процессе в полости таза, в том числе при рецидиве опухолей яичников [7]. Поражение мочеточников или вовлечение мочепузырного треугольника с синдромом сдавления нижних мочевых наблюдается и у больных раком прямой кишки III–IV стадий [8, 9].

Одной из причин нарушения проходимости мочеточников может явиться мочекаменная болезнь (МКБ), которая является одним из самых распространенных урологических заболеваний, ее встречаемость в популяции достигает 3 %. Больные уrolитиазом составляют 30–40 % контингента урологических стационаров [10].

Нередко нарушение проходимости мочеточников возникает как осложнение проведенного лечения [11]. Серьезным нежелательным последствием лучевой терапии являются постлучевые стриктуры нижней трети мочеточника, которые существенно влияют на уродинамику верхних мочевых путей. Для адекватной коррекции подобных нарушений необходима четкая диагностика степени, причин и топикки изменений проходимости мочеточников. Хирургические операции на органах малого таза с формированием различного вида анастомозов также могут стать причиной нарушения уродинамики [12]. Наиболее частая причина травмы мочеточника – гистерэктомия, на долю которой приходится 54 % из всех ятрогенных повреждений верхних мочевых путей [13].

Диагностика нарушений проходимости мочеточников возможна с помощью традиционной экскреторной урографии, ретроградной урографии, ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) с введением рентгенконтрастных средств (РКС), различных протоколов проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ): рутинной МРТ без введения МР-контрастных средств (МРКС) (нативная МРТ) или МРТ с контрастным усилением (МРТ-КУ), нативной МР-урографии (МРУ) без введения МРКС или МР урографии с контрастным усилением (МРУ-КУ).

Главная задача лучевых методов диагностики заключается в выяснении причин нарушения проходимости мочеточников и оценки их состояния. Для методов, базирующихся на рентгеновском излучении, несомненным преимуществом является достоверное выявление наличия конкрементов, затрудняющих отток мочи. В то же время при опухолевых поражениях мочеточников и ком-

примирующем действии объемных образований извне, наличии перегибов и стриктур, рубцово-фиброзных изменениях (как в просвете мочеточника, так и при внешнем воздействии на него) роль и возможности классических рентгеновских методов (экскреторная и ретроградная урография), КТ с контрастным усилением ограничены. Методом выбора в этих случаях за счет высокого пространственного разрешения и относительного контраста тканей становится МРТ, особенно с внутривенным введением МРКС.

При подозрении на нарушение уродинамики онкологическим больным следует провести УЗИ органов брюшной полости и малого таза для оценки чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почки и обнаружения уровня стеноза. В отдельных случаях УЗИ может надежно выявить опухолевое поражение мочеточника, особенно если опухоль локализуется в лоханочно-мочеточниковом сегменте (ЛМС) мочеточника или имеются выраженные гидронефротические изменения почки. В других случаях УЗИ в большей степени эффективно для определения состояния самих почек и структур забрюшинного пространства.

Самым ранним методом диагностики нарушения уродинамики является экскреторная урография. Экскреторная урография производится внутривенным введением йодсодержащих водорастворимых РКС, обычно в объеме 40–60 мл. Снимки производят через 3, 5 или 7, 15 мин после внутривенного введения РКС. При наличии нарушений функции почек приходится дополнительно получать изображения через 20 мин (пациент должен до этого времени стоять), а при исследовании мочевого пузыря иногда и через 60 мин после инъекции РКС. Экскреторная урография позволяет изучить функциональное состояние и морфологические изменения мочевыводящего тракта, мочевого пузыря [14].

Отрицательной стороной внутривенной экскреторной урографии является недостаточная четкость и контрастность изображения почечной лоханки и мочеточника и нередко отсутствие заполнения РКС отдельных чашечек. Однако при недостаточном снабжении клиник, данная методика является основной для диагностики расширения мочеточников [15].

Нативная КТ в урологии превосходит ретроградную урографию [16] в визуализации органов и структур на уровне исследования. Диагностически значимое изображение мочеточников можно получить после внутривенного введения водорастворимого РКС за 5–10 мин до исследования. При этом на аксиальных срезах мочеточники отображаются в виде округлых структур, продольные изображения мочеточников можно получить путем многоплоскостных реконструкций или трехмерных объемных преобразований [17].

Компьютерная томография с введением РКС позволяет выявить опухоль мочеточников его ин-

тра- и экстраполостное распространение, опухоль мочевого пузыря с распространением на мочеточник [18], а также определить наличие тазовых лимфатических узлов и отдаленные метастазы. В некоторых случаях выявленная при цистоскопии небольших размеров опухоль являлась лишь небольшой её частью, а основные изменения определялись в парауретральной клетчатке, лимфатических узлах и соседних органах. Возможности КТ с контрастным усилением в выявлении симптома гидроуретронефроза достаточно велики [19]. Также определенную роль в выявлении опухолей играет выделительная фаза КТ с введением РКС. Чувствительность и специфичность данного метода для определения камней при почечной колике составляют 96–100 % и 94–100 % соответственно [20]. При оценке опухолевого поражения мочевых путей (МП) чувствительность КТ составила 87,2 % и специфичность около 93,6 %, при этом информативность увеличивается при диагностике проксимальных отделов МП [21].

В качестве более эффективной альтернативы КТ (включая КТ с контрастным усилением) в диагностике нарушения проходимости мочеточников выступает МРТ. Высокий тканевой контраст МРТ позволяет четко визуализировать мочеточники и прилежащие органы и структуры, объемные образования которых могут приводить к нарушению пассажа мочи по верхним мочевым путям даже без введения МРКС [22]. Отметим, что при использовании любой методики МРТ отсутствует ионизирующее излучение. В целом МР-урографические методы могут быть разделены на две основные категории: нативная МРУ с получением сигнала от мочи в мочеточнике на сильно T2 взвешенных изображениях (T2ВИ), которую еще можно назвать МР-гидрографией, и динамическая выделительная МР-урография после внутривенного введения МРКС с получением T1 взвешенных изображений (T1ВИ) или МРУ с контрастным усилением (МРУ-КУ). Высокая чувствительность МРТ в визуализации жидкостей (в том числе мочи) используется для проведения нативной МР-урографии (МРУ) – одной из самых эффективных среди других методов оценки проходимости мочеточников без введения контрастных средств. Практически всегда применение данной методики позволяет определять уровень обструкции и степень дилатации мочевых путей. Нативную МРУ можно проводить больным с выраженной почечной недостаточностью и с тяжелыми аллергическими реакциями, включая чувствительность к йодсодержащим РКС. Нативная МРУ отображает мочевыводящие пути как статичный столб жидкости посредством одной из множества возможных T2 взвешенных последовательностей, использующих длинное время спин-спиновой релаксации мочи T2. Таким образом, нативная МРУ похожа на методы, использующиеся при МР-миелографии, МР-гидрографии

и МР-холангиопанкреатографии. T2ВИ при МРУ могут быть получены как при задержке дыхания толстыми срезами с использованием сверхбыстрого спин-эхо, так и с помощью аналогичных тонких срезов. Интенсивность сигнала фоновых тканей можно регулировать путем изменения (чаще увеличения) времени эхо TE до 1000–1300 мс при одновременном подавлении сигнала от жировой ткани. Трехмерные последовательности с применением методик синхронизации с дыханием могут быть использованы для получения тонких срезов набора данных [23], которые затем могут быть использованы для 3D постобработки. Нативная МРУ не требует внутривенного введения МРКС и тем самым подходит для определения уровня блока обструкции мочевых путей у большинства пациентов с плохой концентрационной способностью почек, детей и даже беременных. Нативная МРУ зависит от количества мочи в мочевыводящих путях и идеально подходит для пациентов с расширением мочеточников. Однако при слабом заполнении мочеточников мочой возможности метода ограничены. При этом, используя несколько плоскостей сканирования и диуретики, возможно диагностировать даже нерасширенный мочеточник [24]. Однако нативная МРУ не всегда позволяет четко визуализировать дистальную треть мочеточников, особенно при умеренном их расширении. В этом случае следует проводить МР-урографию с внутривенным введением МРКС (МРУ-КУ).

Магнитно-резонансная урография с использованием МРКС схожа с экскреторной урографией и КТ-урографией. Следует учитывать, что после внутривенного введения МРКС в выделительную фазу контрастирования диагностическая эффективность нативной МРУ всегда снижается за счет потери сигнала содержимого мочеточников на T2ВИ из-за высокой концентрации МРКС в моче, так как это резко укорачивает время спин-решеточной T1 и спин-спиновой T2 релаксации. В качестве контрастного препарата используются вещества, содержащие гадолиний. МРКС при МРУ-КУ вводят внутривенно и начинают сбор данных в отсроченную фазу контрастирования (примерно через 3–5 мин после инъекции). МРУ-КУ улучшают более чем на 75 % диагностику мочевой системы [25].

Большинство современных систем способны визуализировать мочевыводящий тракт в коронарной проекции всего за одну задержку дыхания. Отсутствие дыхательных артефактов играет важную роль для МРУ [26]. При неспособности пациента задерживать дыхание необходимое качество изображения может быть достигнуто путем визуализации мочеточника по частям. Визуализация мочеточников по частям с меньшим полем зрения позволяет улучшить качество изображения, однако детализация изображения ограничена отношением сигнал/шум (SNR).

Следует отметить, что выделительная МРУ-КУ невозможна у больных с выраженной почечной недостаточностью и значительно затруднена при полной обструкции мочевыводящих путей. В случае выраженного расширения мочеточников нативной МРУ обычно достаточно, однако использование экскреторной МРУ-КУ с использованием МРКС поможет различить частичную и полную обструкцию мочеточников.

У всех пациентов нативная МРУ и экскреторная МРУ-КУ дополняются стандартными протоколами исследования соответствующих органов и структур на уровне нарушения проходимости мочеточников для правильной постановки диагноза. Таким образом, полный протокол исследования больных с нарушением уродинамики может занимать от 30 до 60 мин, в зависимости от соматического состояния пациента, выбранных оператором последовательностей и объема зоны интереса [27].

У пациентов с нарушением уродинамики, причиной которого является уrolитиаз, МРТ также применимо. Главным симптомом наличия камней в мочеточнике является наличие «пустот» (дефектов заполнения) в мочеточнике и на T1ВИ и на T2ВИ. Тем не менее этот симптом не является специфичным, так как данным симптомом могут манифестировать, например, сгустки крови и опухоли. Сгустки крови можно отличить от камней с помощью T1ВИ, при которых сгустки крови имеют повышенный МР-сигнал в отличие от камней. Опухоли можно отличить от камней путем проведения динамического контрастного усиления с

использованием гадолиний-содержащих МРКС. Sudah et al. [28] показали, что чувствительность экскреторной МРУ-КУ, дополненной введением диуретиков, составляет 96,2–100 % по сравнению с рутинными T2ВИ при МРТ 53,8–57,7 %; отек паранефральной клетчатки по данным на T2ВИ встречался в 92 % случаев. При исследовании 149 пациентов с обструкцией мочеточников было выявлено, что МРУ уступает КТ без введения контрастного препарата в определении камней в мочеточниках – чувствительность 69 % против 100 %, но превосходит КТ без введения контрастного препарата в определении стриктуры мочеточника 83 % против 28 % и опухолевой обструкции – 42 из 43 опухолей против 22 из 43 опухолей.

Таким образом, МРУ в разных модификациях является наиболее чувствительным и специфичным методом для определения обструкции мочевыводящих путей (исключая обструкцию, причиной которой является уrolитиаз) по сравнению с КТ без введения контрастного препарата [29] при почти полной безопасности МРТ. После анализа доступных литературных данных сложилось мнение о том, что в последнее время не описана последовательность диагностических процедур у онкологических пациентов с нарушением уродинамики. В связи с необходимостью выявления причин обструкции мочеточников у онкологических больных следует составить оптимальный вариант соотношения всех диагностических процедур для выбора дальнейшей тактики лечения данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Christopher J.H., Nadir I.O., Christopher R. Current trends in urethral stricture management. *Asian J Urol.* 2014; 1 (1): 46–54.
2. Browne C., Davis N.F., Mac Craith E., Lennon G.M., Mulvin D.W., Quinlan D.M., Mc Vey G.P., Galvin D.J. A narrative review on the pathophysiology and management for radiation cystitis. *Adv Urol.* 2015; 2015: 346812. doi: 10.1155/2015/346812.
3. Borghese M., Corigliano N., Gabriele R., Antoniozzi A., Izzo L., Barbaro M., Caporale A. Benign schwannoma of the pelvic retroperitoneum. Report of a case and review of the literature. *G Chir.* 2000 May; 21 (5): 232–8.
4. Faba O.R., Gaya J.M., Breda A., Del Dago P.J., Pisano F., Salas D., Palou J. Resection of the Intramural Portion of the Distal Ureter During Transurethral Resection of Bladder Tumors: Predictive Factors for Secondary Stenosis and Development of Upper Urinary Tract Recurrence. *J Urol.* 2016; 196 (1): 52–56. doi: 10.1016/j.juro.2016.01.038.
5. Deng F., Liu X., Li Y., Zhou Y., Tang J., Tang Y., Dai Y. Ureteral obstruction by prostate cancer leads to spontaneous ureteric rupture: a case report. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (9): 16842–16844.
6. Смирнов Ю.А., Богачева Т.М., Валеев Р.Г. Ультразвуковая диагностика в оценке местной диагностики рака шейки матки. *Казанский медицинский журнал.* 2012; 93 (5): 735–738.
7. Кормиш Н.Г., Лактионов К.П. Хирургическая стратегия при рецидивах рака яичников. *Онкогинекология.* 2014; 2: 17–26.
8. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. *Вестник РОНЦ им. Блохина.* 2006; 17 (3): 202.
9. Бойко В.В., Криворотко И.В. 10-летний опыт применения комбинированных операций при местнораспространенном раке прямой кишки. *Международный медицинский журнал.* 2009; 1: 50–57.
10. Moosavi B., Fasih N., Virmani V., Kielar A. Beyond ureterolithiasis: gamut of abnormalities affecting the ureter. *Clin Imaging.* 2016; 40 (4): 678–690. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.01.003.
11. Song L., Xie M., Zhang Y., Xu Y. Imaging techniques for the diagnosis of male traumatic urethral strictures. *J X-ray Sci Technol.* 2013; 21 (1): 111–123. doi: 10.3233/XST-130358.
12. Papachristou F., Pavlaki A., Printza N. Urinary and serum biomarkers in ureteropelvic junction obstruction: a systematic review. *Biomarkers.* 2014; 19 (7): 531–40. doi: 10.3109/1354750X.2014.943292.
13. Стусь В.П., Моисеенко Н.Н., Дубовская Н.В. Отдаленные результаты лечения артериальных повреждений мочеточника во время гинекологических и акушерских вмешательств. *Украинский научно-практический журнал урологов, андрологов и нефрологов.* 2014; 18 (2): 11–19.
14. Klaipetch A., Namwongprom S., Ekmahachai M., Lojanapiwat B. Excretory urography and renal scintigraphy for chronic obstructed kidney: does nonopacity mean nonsalvageability? *Singapore Med J.* 2013; 54 (5): 267–270.
15. Esmaeili M., Esmaeili M., Ghane F., Alamdaran A. Comparison Between Diuretic Urography (IVP) and Diuretic Renography for Diagnosis of Ureteropelvic Junction Obstruction in Children. *Iran J Pediatr.* 2016 Feb; 26 (1): e4293. doi: 10.5812/ijp.4293.
16. Tzeng W.S., Wu R.H., Huang S.K.M., C.W., Liao A.C., Lin V.C. A comparison of pyelography and various reconstructions of multidetector helical computed tomography urography images for diagnosing urinary obstruction. *Clin Imaging.* 2012; 36 (6): 773–779. doi: 10.1016/j.clinimag.2011.11.015.
17. Deng J., Lu X., Liu Y. Ectopic insertion of a duplicated ureter into prostatic urethra: Demonstration by 3D multi-detector computed tomography urography. *Journal of X-ray science and technology.* 2016; 24 (5): 661–664.
18. Juri H., Tsuboyama T., Kumano S., Inada Y., Koyama M., Azuma H., Narumi Y. Detection of bladder cancer: comparison of low-dose scans with AIDR 3D and routine-dose scans with FBP on the excretory phase in CT urography. *Br J Radiol.* 2016; 89 (1058): 20150495. doi: 10.1259/bjr.20150495.

19. Park J.J., Park B.K., Kim C.K. Single-phase DECT with VNCT compared with three-phase CTU in patients with haematuria. *Eur Radiol.* 2016; 26 (10): 3550–57. doi: 10.1007/s00330-016-4206-9.
20. Moloney F., Murphy K.P., Twomey M., O'Connor O.J., Maher M.M. Haematuria: An Imaging Guide. *Adv Urol.* 2014; 2014: 414125. doi: 10.1155/2014/414125.
21. Sudah M., Masarwah A., Kainulainen S., Pitkänen M., Matikka H., Dabravolskaite V., Aaltomaa S., Vanninen R. Comprehensive MR Urography Protocol: Equally Good Diagnostic Performance and Enhanced Visibility of the Upper Urinary Tract Compared to Triple-Phase CT Urography. *Plos one* 2016; 11 (7): e0158673.
22. Sharma A., Sodhi K.S., Saxena A.K., Bhatia A., Menon P., Rao K.L., Khandelwal N. Comparison of intravenous urography and magnetic resonance urography in preoperative evaluation of pelvi-ureteric junction obstruction in children. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2016; 21 (4): 169–174.
23. Çifçi E., Çoban G., Çiçek T., Gönülalan U. The diagnostic value of magnetic resonance urography using a balanced turbo field echo sequence. *Eur Radiol.* 2016; 26 (12): 4624–4631.
24. Roy C., Ohana M., Host P., Alemann G., Labani A., Wattiez A., Lang H. MR urography (MRU) of non-dilated ureter with diuretic administration: Static fluid 2D FSE T2-weighted versus 3D gadolinium T1-weighted GE excretory MR. *Eur J Radiol Open.* 2014; 6 (1): 6–13. doi: 10.1016/j.ejro.2014.08.001.
25. Childs D.D., Leyendecker J.R., Gianini J., Hall C. Contrast-enhanced magnetic resonance urography at 3T: clinical feasibility. *J Comput Assist Tomogr.* 2013; 37 (1): 29–36. doi: 10.1097/RCT.0b013e3182711fd9
26. Boss A., Martirosian P., Fuchs J., Obermayer F., Tziflikas I., Schick F., Schäfer J.F. Dynamic MR urography in children with uropathic disease with a combined 2D and 3D acquisition protocol—comparison with MAG3 scintigraphy. *Brit J Radiol.* 2014; 87 (1044): 20140426. doi: 10.1259/bjr.20140426
27. Leyendecker J.R., Barnes C.E., Zagoria R.J. Urography: Techniques and Clinical Applications. *Radiographics.* 2008 Jan-Feb; 28 (1): 23–46. doi: 10.1148/rg.281075077.
28. Sudah M., Vanninen R., Partanen K., Heino A., Vainio P., Ala-Opas M. MR urography in evaluation of acute flank pain: T2-weighted sequences and gadolinium-enhanced three-dimensional FLASH compared with urography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 105–112.
29. Shokeir A.A., El-Diasty T., Eassa W., Mosbah A., Mohsen T., Mansour O., Dawaba M., El-Kappany H. Diagnosis of noncalcareous hydronephrosis: role of magnetic resonance urography and noncontrast computed tomography. *Urology.* 2004; 63: 225–229.

Поступила 29.04.17
Принята в печать 15.05.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Сураева Юлия Эдуардовна, аспирант, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: maicky@rambler.ru.

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

ROLE OF MRI IN THE DIAGNOSIS OF URETERAL OBSTRUCTION IN CANCER PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

Yu.E. Suraeva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
24, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: maicky@rambler.ru

Abstract

Complications related to the impairment of the urinary flow along the urinary tract in cancer patients are the important aspect in determining the treatment strategies for these patients. The level of ureteral obstruction is an especially important factor in diagnosis of this pathology. The excretory urography and computed tomography are effective tools in determining the level of ureteral obstruction, but their capabilities in identifying the causes of urodynamic disturbances in cancer patients are limited by the evaluation of the presence/absence of concrements. The magnetic resonance imaging (MRI) is considered as the safe alternative method. It is characterized by high tissue specificity and is able to detect not only the level of ureteral obstruction, but also the cause of its occurrence. It is especially important to note that even using contrast enhancement, MRI is a safe diagnostic tool, emitting no ionizing radiation. The MRI-based accurate diagnostic algorithm for this cohort of patients decreases the number of diagnostic procedures, especially the invasive ones. It provides opportunity to start etiological treatment earlier, thus safeguarding a kidney function.

Key words: ureteral proliferation, excretory urography, computed tomography, magnetic resonance imaging, MR-urography.

REFERENCES

1. Christopher J.H., Nadir I.O., Christopher R. Current trends in urethral stricture management. *Asian J Urol.* 2014; 1 (1): 46–54.
2. Browne C., Davis N.F., Mac Craith E., Lennon G.M., Mulvin D.W., Quinlan D.M., Mc Vey G.P., Galvin D.J. A narrative review on the pathophysiology and management for radiation cystitis. *Adv Urol.* 2015; 2015: 346812. doi: 10.1155/2015/346812.
3. Borghese M., Corigliano N., Gabriele R., Antoniozzi A., Izzo L., Barbaro M., Caporale A. Benign schwannoma of the pelvic retroperitoneum. Report of a case and review of the literature. *G Chir.* 2000 May; 21 (5): 232–8.
4. Faba O.R., Gaya J.M., Breda A., Del Dago P.J., Pisano F., Salas D., Palou J. Resection of the Intramural Portion of the Distal Ureter During Transurethral Resection of Bladder Tumors: Predictive Factors for Secondary Stenosis and Development of Upper Urinary Tract Recurrence. *J Urol.* 2016; 196 (1): 52–56. doi: 10.1016/j.juro.2016.01.038.
5. Deng F., Liu X., Li Y., Zhou Y., Tang J., Tang Y., Dai Y. Ureteral obstruction by prostate cancer leads to spontaneous ureteric rupture: a case report. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (9): 16842–16844.
6. Smirnov Yu.A., Bogacheva T.M., Valeev R.G. Ultrasound diagnosis in assessing the local diagnosis of cervical cancer. *Kazan Medical Journal.* 2012; 93 (5): 735–738. [in Russian]

7. Kormosh N.G., Laktionov K.P. Surgical strategy for recurrence of ovarian cancer. *Oncogynecology*. 2014; 2: 17–26. [in Russian]
8. Davydov M.I. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2005. *Bulletin of the Blokhin Cancer Research Center*. 2006; 17 (3). Suppl. 1: 202. [in Russian]
9. Boiko V.V., Krivorot'ko I.V. 10-year experience of combined operations with locally advanced rectal cancer. *International Medical Journal*. 2009; 1: 50–57. [in Russian]
10. Moosavi B., Fasih N., Virmani V., Kielar A. Beyond ureterolithiasis: gamut of abnormalities affecting the ureter. *Clin Imaging*. 2016; 40 (4): 678–690. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.01.003.
11. Song L., Xie M., Zhang Y., Xu Y. Imaging techniques for the diagnosis of male traumatic urethral strictures. *J X-ray Sci Technol*. 2013; 21 (1): 111–123. doi: 10.3233/XST-130358.
12. Papachristou F., Pavlaki A., Printza N. Urinary and serum biomarkers in ureteropelvic junction obstruction: a systematic review. *Biomarkers*. 2014; 19 (7): 531–40. doi: 10.3109/1354750X.2014.943292.
13. Stus' V.P., Moiseenko N.N., Dubovskaya N.V. Long-term results of treatment of official ureteral lesions during gynecological and obstetric interventions. *Ukrainian scientific and practical journal of urologists, andrologists and nephrologists*, 2014; 18 (2): 11–19. [in Russian]
14. Klaipetch A., Namwongprom S., Ekmahachai M., Lojanapiwat B. Excretory urography and renal scintigraphy for chronic obstructed kidney: does nonopacity mean nonsalvageability? *Singapore Med J*. 2013; 54 (5): 267–270.
15. Esmaeili M., Esmaeili M., Ghane F., Alamdaran A. Comparison Between Diuretic Urography (IVP) and Diuretic Renography for Diagnosis of Ureteropelvic Junction Obstruction in Children. *Iran J Pediatr*. 2016 Feb; 26 (1): e4293. doi: 10.5812/ijp.4293.
16. Tzeng W.S., Wu R.H., Huang S.K.M., C.W., Liao A.C., Lin V.C. A comparison of pyelography and various reconstructions of multidetector helical computed tomography urography images for diagnosing urinary obstruction. *Clin Imaging*. 2012; 36 (6): 773–779. doi: 10.1016/j.clinimag.2011.11.015
17. Deng J., Lu X., Liu Y. Ectopic insertion of a duplicated ureter into prostatic urethra: Demonstration by 3D multi-detector computed tomography urography. *Journal of X-ray science and technology*. 2016; 24 (5): 661–664.
18. Juri H., Tsuboyama T., Kumano S., Inada Y., Koyama M., Azuma H., Narumi Y. Detection of bladder cancer: comparison of low-dose scans with AIDR 3D and routine-dose scans with FBP on the excretory phase in CT urography. *Br J Radiol*. 2016; 89 (1058): 20150495. doi: 10.1259/bjr.20150495.
19. Park J.J., Park B.K., Kim C.K. Single-phase DECT with VNCT compared with three-phase CTU in patients with haematuria. *Eur Radiol*. 2016; 26 (10): 3550–57. doi: 10.1007/s00330-016-4206-9.
20. Moloney F., Murphy K.P., Twomey M., O'Connor O.J., Maher M.M. Haematuria: An Imaging Guide. *Adv Urol*. 2014; 2014: 414125. doi: 10.1155/2014/414125.
21. Sudah M., Masarwah A., Kainulainen S., Pitkänen M., Matikka H., Dabravolskaite V., Aaltomaa S., Vanninen R. Comprehensive MR Urography Protocol: Equally Good Diagnostic Performance and Enhanced Visibility of the Upper Urinary Tract Compared to Triple-Phase CT Urography. *Plos one* 2016; 11 (7): e0158673.
22. Sharma A., Sodhi K.S., Saxena A.K., Bhatia A., Menon P., Rao K.L., Khandelwal N. Comparison of intravenous urography and magnetic resonance urography in preoperative evaluation of pelvi-ureteric junction obstruction in children. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2016; 21 (4): 169–174.
23. Çifçi E., Çoban G., Çiçek T., Gönülalan U. The diagnostic value of magnetic resonance urography using a balanced turbo field echo sequence. *Eur Radiol*. 2016; 26 (12): 4624–4631.
24. Roy C., Ohana M., Host P., Alemann G., Labani A., Wattiez A., Lang H. MR urography (MRU) of non-dilated ureter with diuretic administration: Static fluid 2D FSE T2-weighted versus 3D gadolinium T1-weighted GE excretory MR. *Eur J Radiol Open*. 2014; 6 (1): 6–13. doi: 10.1016/j.ejro.2014.08.001.
25. Childs D.D., Leyendecker J.R., Gianini J., Hall C. Contrast-enhanced magnetic resonance urography at 3T: clinical feasibility. *J Comput Assist Tomogr*. 2013; 37 (1): 29–36. doi: 10.1097/RCT.0b013e3182711fd9
26. Boss A., Martirosian P., Fuchs J., Obermayer F., Tsiflikas I., Schick F., Schäfer J.F. Dynamic MR urography in children with uropathic disease with a combined 2D and 3D acquisition protocol—comparison with MAG3 scintigraphy. *Brit J Radiol*. 2014; 87 (1044): 20140426. doi: 10.1259/bjr.20140426
27. Leyendecker J.R., Barnes C.E., Zagoria R.J. Urography: Techniques and Clinical Applications. *Radiographics*. 2008 Jan-Feb; 28 (1): 23–46. doi: 10.1148/rg.281075077.
28. Sudah M., Vanninen R., Partanen K., Heino A., Vainio P., Ala-Opas M. MR urography in evaluation of acute flank pain: T2-weighted sequences and gadolinium-enhanced three-dimensional FLASH compared with urography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 105–112.
29. Shokeir A.A., El-Diasty T., Eassa W., Mosbah A., Mohsen T., Mansour O., Dawaba M., El-Kappany H. Diagnosis of noncalcareous hydronephrosis: role of magnetic resonance urography and noncontrast computed tomography. *Urology*. 2004; 63: 225–229.

Received 29.04.17

Accepted 15.05.17

ABOUT THE AUTHOR

Suraeva Yuliya E., Postgraduate, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). E-mail: maicky@rambler.ru.

Author declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: *Расулов Р.И., Дворниченко В.В., Муратов А.А.* Экстракорпоральные операции на почке в хирургии и онкологии (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 92–98. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-92-98.

For citation: *Rasulov R.I., Dvornichenko V.V., Muratov A.A.* Extracorporeal operation on the kidney in surgery and oncology (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 92–98. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-92-98.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ НА ПОЧКЕ В ХИРУРГИИ И ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Р.И. Расулов, В.В. Дворниченко, А.А. Муратов

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, г. Иркутск
664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, e-mail: murat.irk@mail.ru

Аннотация

В настоящее время одновременно с развитием гравитационной хирургии крови и трансплантации идет формирование идеологии и определение показаний к «нефросохранным» операциям при обширной патологии почек и забрюшинного пространства. Данное обстоятельство связано, прежде всего, с низким качеством жизни пациентов, находящихся на хроническом диализе, и длительным сроком ожидания на трансплантацию почки. К «нефросохранным» операциям относят резекцию почки, разные виды абляций, сложные оперативные вмешательства на паренхиме почки и ее сосудистой ножке в условиях *in vivo* и *ex vivo*. В обзоре представлены краткий исторический аспект и эволюция хирургического лечения сложных, нестандартных клинических наблюдений в ургентной и плановой урологии, сосудистой хирургии, онкологии от классической нефрэктомии до экстракорпоральной хирургии почки. Изложена методология хирургии почки «вне организма», а также представлены результаты собственного опыта проведения подобных операций на примере лечения неорганных забрюшинных опухолей.

Ключевые слова: экстракорпоральная хирургия, неорганная забрюшинная опухоль, аутоотрансплантация почки, рак почки.

«The advantages of performing extracorporeal repair of the kidney in such cases include optimal exposure and a bloodless field with the kidney protected from warm ischemia, allowing generous time for accurate repair work»

Inge B. Brekke

«Стимулом возникновения творческих решений являются конкретные клинические ситуации, затруднения с реализацией плана операции, целенаправленное обдумывание проблемы, изучение тематической литературы»

Веденский А.Н.

Первые экспериментальные попытки трансплантации почки предпринимались в начале XX века, когда австрийским хирургом Эммерихом Ульманом (1902) впервые была выполнена трансплантация почки у животного. Одновременно с Э. Ульманом подобные эксперименты, а также методики консервации и перфузии органов, технику наложения сосудистых анастомозов разрабатывал Алексис Каррель (1902–14). В 1912 г. за работы по сосудистому шву и трансплантации кровеносных сосудов и органов А. Каррель был награжден Нобелевской премией [1]. Впервые в мире 3 апреля 1933 г. Ю.Ю. Вороной выполнил трансплантацию трупной почки от человека человеку. Данный опыт Ю.Ю. Вороной опубликовал в 1934 г. в итальянском журнале «*Minerva Chirurgica*», где отметил, что почка включилась в кровоток и начала функционировать, однако реципиент прожил лишь двое суток. В 1951

г. французским хирургом С. Дюбуа разработана методика гетеротопической трансплантации почки с восстановлением кровотока через подвздошные сосуды и имплантацией мочеточника в мочевой пузырь. В 1954 г. Joseph Edward Murray провел первую успешную изотрансплантацию между братьями-близнецами; в 1990 г. он был награжден Нобелевской премией [2]. С середины XX столетия началась эпоха экстракорпоральной хирургии [3].

Аутоотрансплантацию почки впервые выполнил J.D. Hardy в 1963 г. по поводу повреждения мочеточника [4]. С этого момента многие хирурги стали активно разрабатывать концепцию «bench work surgery» («операция, выполненная на столе»). Новую технологию хирургической коррекции патологических изменений почки «вне организма» начали активно развивать с 60–70 гг. XX в. Этому способствовало развитие холодовых и перфузи-

онных методов продления обратимой ишемии почечной ткани, в настоящее время позволяющих сохранять орган более 24 часов. В 1971 г. L.E. Gelin et al. сообщили об успешной экстракорпоральной операции на почке, длившейся несколько часов. С этого момента метод хирургической коррекции патологии почки *ex vivo* стал методом выбора при урологических и сосудистых (реноваскулярных) заболеваниях [5–8]. В 1975 г. B.S. Husberg et al. проведена первая резекция почки *ex vivo* по поводу рака с последующей реплантацией [9]. Одновременно C.W. Putnam et al. использовали экстракорпоральную технику для удаления почечного коралловидного камня [10]. В 1980 г. A.C. Novick et al. описали основные технические аспекты экстракорпорального удаления опухоли почки; в 1990 г. эти авторы представили данные лечения 108 пациентов методом «bench work surgery» при различных урологических заболеваниях и травмах [8, 11].

Отметим, что методика гетеротопической реплантации почки практически не имеет отличий от техники проведения аллотрансплантации почки с использованием бассейна подвздошных сосудов. В 80–90-х годах прошлого столетия был спад количества операций *ex vivo*, что было связано с параллельным увеличением возможностей гемодиализа и неоправданным отказом от «органоспасающей» хирургии. Значительный интерес к «bench work surgery» вновь появился в начале XXI века, большинство авторов связывают это как с совершенствованием трансплантационных технологий, так и с прогрессом в анестезиолого-реанимационной службе, что позволило достаточно быстро и технично проводить подобные сложные хирургические вмешательства и успешно реабилитировать данную группу пациентов [12].

Накоплен большой опыт подобных вмешательств, которые выполняют при различных заболеваниях. Чаще всего аутоотрансплантацию почки применяют при хирургическом лечении патологии почечных артерий [13–16], урологической травме и при заболеваниях почки [8, 17, 18], в онкоурологии – при опухолях почки, мочеточника [19–21]. Описаны случаи успешного использования аутоотрансплантации почки в лечении аневризм абдоминального отдела аорты [22–24], хронической истинной гематурии [25, 26], болезни Ормонда (ретроперитонеального фиброза) [27, 28] и идиопатической хилурии [29]. R. Hitchcock et al. сообщили, что использовали аутоотрансплантацию почки в «безопасное место» (малый таз), чтобы избежать осложнений при лучевой терапии на поясничную область [30].

Анализируя возможности экстракорпоральных вмешательств на сосудах почки при аневризмах, атеросклеротическом поражении, других органических стенозах почечных артерий (идиопатический, при фибромускулярной дисплазии), Inge B. Brekke и Bjorn Lien описали возможные варианты

сосудистых реконструкций, а также саму методику забора почки, экстракорпорального «хранения» и аутоотрансплантации. Авторы пришли к выводу что «bench work surgery» – полноценная альтернатива таким методам лечения, как рентгенэндоваскулярная и *in vivo* (традиционная) хирургия. Однако данная технология имеет строгие показания и, в определенных случаях, является операцией «последней надежды», позволяющей избежать нефрэктомии [12]. По мнению A. Martinez, «bench work surgery» с последующей аутоотрансплантацией почки – абсолютно безопасный подход, которому уделяют первостепенное значение в центрах, где почечные трансплантации – рутинная работа. Возможность выполнить *ex vivo* микрохирургические реконструктивные вмешательства на почечных артериях позволяет излечить тех пациентов, кто ранее считались кандидатами на нефрэктомию» [31].

В онкоурологии при хирургическом лечении опухолей единственной почки или при билатеральном опухолевом поражении экстракорпоральные вмешательства проводят с 1973 г., первую подобную процедуру выполнил британский трансплантолог R.Y. Calne [32, 33]. На тот момент обсуждаемая операция абсолютно противоречила принятым позициям хирургии рака почки – радикальной нефрэктомии. Предложенная еще C.S. Robson в 1963 г., она включала раннюю перевязку почечной артерии, последующую перевязку почечной вены и их пересечение, удаление почки вместе с содержимым фасции Герота, адреналэктомия, выполнение расширенной лимфаденэктомии [34]. Однако в настоящее время, по данным масштабного (541 пациент) проспективного рандомизированного исследования EORTC-GU 30904, убедительно доказана онкологическая эффективность нефросберегающих операций при раке почки [35]. Показанием к экстракорпоральному удалению опухоли почки является центрально-локализованный рак паренхимы, в том числе расположение опухоли в чашечках и лоханке [12, 36, 37]. При данной локализации опухоли (лоханка и мочеточник) не рекомендуют проведение «нефросохраняющих» операций пациентам, имеющим нормально функционирующую контралатеральную почку. Авторы обратили внимание на то, что у всех пациентов (14 наблюдений) в разные сроки после оперативного вмешательства развился рецидив [38]. J. Steffens et al. указывают на необходимость подобных органосохраняющих вмешательств, аргументируя это не только возможностью отказа от нефрорезективной терапии в дальнейшем (диализ, трансплантация), но и неограниченным выбором режимов адъювантного химиолучевого лечения у данной категории больных. Авторы рекомендуют завершать операцию пиеловезикостомией при реконструкции мочевыводительных путей, так как она позволяет скопически контролировать рецидив болезни [39].

Необходимо отметить, что в 1975 г. в медицинском центре Колорадо (США) под руководством John R. Lilly и трансплантолога Thomas E. Starzl было выполнено 14 аутотрансплантаций почек у детей разных возрастов. Основными показаниями к операции были: реноваскулярная гипертензия разного генеза, врожденный гидронефроз, опухоль Вильмса, мочекаменная болезнь, тромбоз почечной артерии. При этом в 4 наблюдениях проведена билатеральная аутотрансплантация. Авторами определены показания для аутотрансплантации почки у детей [40]:

- реноваскулярная гипертензия, не подлежащая лечению другими хирургическими и терапевтическими методами;
- некоторые врожденные обструктивные уропатии (гидронефроз);
- билатеральные опухоли Вильмса (нефробластома);
- травма почек и мочеточников с необходимостью прецизионной экстракорпоральной коррекции или компенсации утраченного сегмента мочеточника.

На данный момент в онкоурологической практике абсолютными показаниями для выполнения нефросохранного хирургического вмешательства являются наличие ХПН 3–4 ст., сопутствующего заболевания контралатеральной почки, билатеральное опухолевое поражение почек [12, 36, 37, 41]. В мировой литературе имеется ряд публикаций, описывающих сочетание лапароскопических технологий и экстракорпоральной хирургии почки с последующей аутотрансплантацией как в эксперименте, так и в клинической практике [42–44]. Подобные операции применяли исключительно при раке почки, выполняли лапароскопическую нефрэктомия как альтернативу традиционному «открытому» доступу при удалении почки, далее следовал этап фармако-холодовой ишемии удаленной почки, экстракорпоральный этап микрохирургического удаления опухоли с последующей «традиционной» (доступ Gibson к подвздошным сосудам) аутотрансплантацией [43]. При этом сохраняются все преимущества эндоскопической хирургии: косметический эффект, ранняя активизация, уменьшение болевого синдрома, снижение интраоперационной кровопотери и травмы тканей, редкость возникновения послеоперационных грыж.

Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) – редкая группа заболеваний. Они составляют, по мнению разных авторов, не более 2 % от всех злокачественных новообразований [45–48]. Учитывая сложное топографо-анатомическое расположение этих опухолей, соседство с органами забрюшинного пространства и магистральными сосудами, большие сложности вызывает инвазия опухоли в окружающие структуры и трудности диагностики рецидива. В последнее десятилетие отмечается увеличение доли комбинированных операций при

лечении местнораспространенных НЗО, более чем в половине случаев возникает необходимость в проведении мультивисцеральных резекций; при этом в 35–39 % случаев выполняется нефрэктомия [45, 46, 48, 49]. Однако по данным крупных исследований установлено, что при гистологическом изучении операционного макропрепарата, только в 21,5–27 % наблюдений обнаружена истинная инвазия забрюшинной опухоли в структуры почки [50–52]. При вовлечении почки в опухолевый процесс многие десятилетия стандартом была туморнефрэктомия, что подвигало к поиску органосохраняющих методик. Изучая проблему «нефросохранной» хирургии неорганных забрюшинных опухолей, И.С. Стилиди определил следующие показания к подобным вмешательствам: сниженная функция контралатеральной почки, необходимость проведения послеоперационной химиотерапии, техническая возможность сохранения почки. Автором предложен достаточно эффективный «нефросохранный» способ лечения внеорганных липосарком, локализующихся в области паранефральной клетчатки – выделение «вмурованной» почки в опухолевый процесс *in vivo*. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина данную методику используют с 2005 г., прооперировано 19 пациентов [50].

При многоузловом опухолевом образовании, при высокодифференцированной липосаркоме, когда вероятность инвазии опухоли крайне мала, удаётся разделить опухолевые узлы и «вывихнуть» почку, при этом капсула почки подлежит тщательной диссекции, т.е. происходит внутрикапсулярное выделение почки. Данный хирургический прием выполняют с сохранением всех принципов абластики и без ущерба радикальности. На этапах контрольного обследования в разные сроки после операции параллельно с мониторингом опухолевого процесса была проведена оценка функционального состояния почек. В результате нарушения пассажа мочи, а также симптомов почечной недостаточности выявлено не было. Однако, по данным авторов, подобное оперативное вмешательство возможно, когда удастся освободить из опухоли почечную ножку и мочеточник [52]. В противном случае целесообразно проведение метода реплантации почки с ее экстракорпоральным выделением из опухолевого массива.

Существуют единичные сообщения использования данной методики в лечении неорганных забрюшинных опухолей с вовлечением почки и ее структур. И.Б. Щепотин и др. описали два случая успешного лечения пациенток с ретроперитонеальными саркомами, которые вовлекали в процесс почку и гистологически были представлены: в одном случае липосаркомой, во втором – фибросаркомой. Обеим пациенткам проведена первым этапом туморнефрэктомия с тщательной забрюшинной лимфаденэктомией, далее в экстракорпоральных условиях – диссекция почки из опухолевого массива

и заключительным этапом – «пересадка почки в безопасную зону» (аутотрансплантация выделенной из опухоли почки в контрлатеральную подвздошную область). В среднем кровопотеря составила 350 мл, общая продолжительность операций – 7 ч. Послеоперационный период протекал в обоих случаях гладко [53]. Индийские авторы описали случай успешной аутотрансплантации правой почки, выполненной при хирургическом удалении гигантской забрюшинной липосаркомы, весом 24 кг. Срок наблюдения за пациентом на момент публикации составил 63 мес; рецидива не отмечено [54].

В современной онкохирургии прослеживается тенденция к использованию агрессивных хирургических технологий при лечении забрюшинных опухолей, вовлекающих почку. При этом передний план занимают органосохраняющие вмешательства и весь арсенал методов, направленный на максимальное восстановление функции утраченных или задействованных в опухолевом процессе анатомических структур. Три фундаментальные составляющие любой онкологической операции, сформулированные М.И. Давыдовым (2007): онкологическая адекватность, максимальная безопасность, высокая функциональность, – являются основой общей доктрины современной онкохирургии, заключающейся в стремлении выполнения органосохраняющих и высокофункциональных операций на основе необходимого онкологического радикализма.

В Иркутском областном онкологическом диспансере за период с 2012 по 2016 г. изучена эффективность реплантации почки после расширенного удаления неорганных забрюшинных опухолей и нефрэктомии. В 8 наблюдениях по завершении расширенной туморнефрэктомии с прецизионной диссекцией парааортальной группы лимфоузлов (16a₁-16b₂) вторым этапом в условиях обратимой фармакохолодовой ишемии выполнена экстракорпоральная микрохирургическая диссекция почки из опухолевого массива. Затем с учетом результатов многократного и полипозиционного экспресс-цитологического исследования «чистоты» края

диссекции в 5 наблюдениях определены показания к реплантации выделенной почки в гетеротопическую позицию. Этим больным была выполнена реплантация почки в правую подвздошную ямку в бассейн подвздошных сосудов с формированием уретероцистоанастомоза методом экстравезикальной имплантации. В 3 случаях реплантация не проведена, так как в мазках-отпечатках с почки обнаружены опухолевые клетки. Средняя продолжительность операции (с реплантацией почки) составила 360 ± 42,6 мин. Средняя интраоперационная кровопотеря – 400,0 ± 210,5 мл. Средняя холодовая ишемия почки – 70 ± 38,5 мин. В двух наблюдениях развились осложнения: II и IIIA степени согласно классификации Clavien-Dindo (2009) – кровотечение (коагулопатическое) в реципиентном месте и несостоятельность уретероцистоанастомоза с формированием мочевого затека. Все пациенты живы без признаков рецидива в течение 36, 24, 20, 6 и 2 мес после операции соответственно.

Таким образом, экстракорпоральная хирургия с последующей аутотрансплантацией органов является перспективным направлением хирургической онкологии, однако пока она недостаточно востребована в клинической практике. В первую очередь это связано с трудоемкостью и длительностью данных операций. Тем не менее наметилась тенденция выполнения подобных технологий не только в хирургии опухолей почки, но и при злокачественных образованиях других органов брюшной полости. В частности, при местнораспространенном раке желудка после завершения расширенной гастрэктомии производят экстракорпоральную диссекцию селезенки с удалением лимфоузлов и гетеротопическую реплантацию селезенки [55]. При первичном и метастатическом раке печени разработана операция Pichlmaug (экстракорпоральная резекция печени), показаниями к которой являются центральная локализация опухоли с инвазией в кавальные ворота, крупные внутрипеченочные вены [56, 57].

ЛИТЕРАТУРА

1. Carel A. The operative technique for vascular anastomoses and transplantation of viscera. *Lyon Med.* 1902; 98: 859.
2. Monaco A.P., Murray J.E. 1919–2012: pioneering transplant and reconstructive plastic surgeon and scientist, nobel Laureate, humanitarian - an appreciation. *Transplantation.* 2013 Apr 15; 95 (7): 903–7. doi: 10.1097/TP.0b013e3182895cf2.
3. Хубутия М.Ш., Гуляев В.А., Новрузбеков М.С., Леменёв В.Л., Дриаев В.Т. Экстракорпоральная реконструкция артерий трансплантата печени в зависимости от артериальной анатомии гепатодуоденальной области. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2014; 4: 137–145.
4. Hardy J.D., Eraslan S. Autotransplantation of the kidney for high ureteral injury. *J. Urol.* 1963 Nov; 90: 563–74.
5. Belzer F.O., Keaveny T.V., Reed T.W., Pryor J.P. A new method of renal artery reconstruction. *Surgery.* 1970 Oct; 68 (4): 619–24.
6. Dubernard J.M., Martin X., Mongin D., Gelet A., Canton F. Extracorporeal replacement of the renal artery: techniques, indications and long-term results. *J Urol.* 1985 Jan; 133 (1): 13–6.
7. Flatmark A., Albrechtsen D., Sodal G., Bondevik H., Jakobsen A.Jr., Brekke I.B. Renal autotransplantation world. *J Surg.* 1989 Mar-Apr; 13(2): 206–9.
8. Novick A.C., Jackson C.L., Straffon R.A. The role of renal autotransplantation in complex urological reconstruction. *J Urol.* 1990 Mar; 143(3): 452–7.
9. Husberg B.S., Bakshandeh K., Lilly J., Pfister R., Stables D.P., Starzl T.E. Five cases and five unusual indications for autogenic renal transplantation. *Acta. Chir. Scand.* 1975; 141 (6): 557–63.
10. Putnam C.W., Halgrimson C.G., Stables D.P., Pfister R., Beart R.W.Jr., Koostra G., Haberal M., Atkins D., Starzl T.E. Ex vivo renal perfusion and autotransplantation in treatment of calculous disease or abdominal aortic aneurysm. *Urology.* 1975 Mar; 05 (3): 337–42.
11. Novick A.C., Stewart B.H., Straffon R.A. Extracorporeal renal surgery and autotransplantation: indications, techniques and results. *J Urol.* 1980 Jun; 123 (6): 806–11.
12. Brekke I.B., Flatmark A. *Extracorporeal Renal Surgery and Autotransplantation.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1997; 149. doi: 10.1007/978-3-642-60773-8.
13. Brekke I.B., Sodal G., Jakobsen A., Bentdal O., Pfeffer P., Albrechtsen D., Flatmark A. Fibro-muscular renal artery disease treated by extracorporeal vascular reconstruction and renal autotransplantation: short- and long-term results. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1992 Sep; 6 (5): 471–6.

14. Brunetti D.R., Sasaki T.M., Friedlander G., Edson M., Harviel J.D., Adams W.D., Ghaseiman R., Cabellon S. Jr. Successful renal autotransplantation in a patient with bilateral renal artery thrombosis. *Urology*. 1994 Feb; 43(2): 235-7.
15. Murray S.P., Kent C., Salvatierra O., Stoney R.J. Complex branch renovascular disease: management options and late results. *J Vasc Surg*. 1994 Sep; 20 (3): 338-45.
16. Novick A.C. Microvascular reconstruction of complex branch renal artery disease. *Urol. Clin. North Am.* 1984 Aug; 11 (3): 465-75.
17. Bondevik H., Albrechtsen D., Södal G., Jakobsen A., Brekke I., Flatmark A. Extracorporeal surgery and autotransplantation for complicated renal calculus disease in 108 kidneys. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1990; 24 (4): 301-6.
18. Rembrink K., Niebel W., Behrendt H. Autotransplantation of the kidney. Indications and results (in German). *Urologe A*. 1993 Mar; 32 (2): 151-5.
19. Pettersson S., Brynger H., Johansson S., Nilson A.E. Extracorporeal kidney surgery and calicovesicostomy in urothelial tumors of the upper urinary tract (in German). *Z. Urol. Nephrol.* 1981 Feb; 74 (2): 113-8.
20. Stormont T.J., Bilhartz D.L., Zincke H. Pitfalls of «bench surgery» and autotransplantation for renal cell carcinoma. *Mayo Clin. Proc.* 1992 Jul; 67 (7): 621-8.
21. van der Velden J., van Bockel J., Zwartendijk J., van Krieken J.H., Terpstra J.L. Long-term results of surgical treatment of renal carcinoma in solitary kidneys by extracorporeal resection and autotransplantation. *Br. J. Urol.* 1992 May; 69 (5): 486-90.
22. Adib K., Belzer F.O. Renal autotransplantation in dissecting aortic aneurysm with renal artery involvement. *Surgery*. 1978 Nov; 84(5): 686-8.
23. Cameron A.E., Graham J.C., Hamilton W.A., Rudge C.J., Bewick M., Cotton L.T. Suprarenal aortic aneurysm: an unsuccessful attempt at renal autotransplantation. 1982 Dec; 33 (12): 806-10.
24. Gerald H.J. Mickisch. Renal Cell Cancer: Bench Surgery and Autotransplantation for Complex Localised Disease. *Eur Urol.* 2007; 6: 544-8.
25. Qunibi W.Y. Renal autotransplantation for severe sickle cell haematuria. *Lancet*. 1988 Jan 30; 1 (8579): 236-7.
26. Sheil A.G., Ibels L.S., Pollock C., Graham J.C., Short J. Treatment of loin pain/haematuria syndrome by renal autotransplantation. *Lancet*. 1987 Oct 17; 2 (8564): 907-8.
27. Mikkelsen D., Lepor H. Innovative surgical management of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J. Urol.* 1989 May; 141 (5): 1192-6.
28. Rose M.C., Novick A.C., Rybka S.J. Renal autotransplantation in patients with retroperitoneal fibrosis. *Cleve. Clin. Q.* 1984 Summer; 51 (2): 357-63.
29. Brunkwall J., Simonsen O., Bergqvist D., Jonsson K., Bergentz S.E. Chyluria treated with renal autotransplantation: a case report. *J Urol.* 1990 Apr; 143 (4): 793-6.
30. Hitchcock R., Kohler J., Duffy P.G., Malone P.S. Renal autotransplantation - a kidney saving procedure before spinal radiotherapy. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1993 Oct-Dec; 10 (4): 333-5.
31. Martinez A., Novick A.C., Cunningham R., Goormastic M. Improved results of vascular reconstruction in pediatric and young adult patients with renovascular hypertension. *J Urol.* 1990 Sep; 144 (3): 717-20.
32. Calne R.Y. Treatment of bilateral hypernephromas by nephrectomy, excision of tumor, and autotransplantation. *Lancet*. 1973; 2: 1164-7.
33. Caine R.Y. Tumour in a single kidney: nephrectomy, excision, and autotransplantation. *Lancet*. 1971; 2: 761-2.
34. Robson C.S., Churchill B.M., Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1969 Mar; 101 (3): 297-301.
35. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W., Matveev V., Bono A., Borkowski A., Colombel M., Klotz L., Skinner E., Keane T., Marreud S., Collette S., Sylvester R. A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and adical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2011 Apr; 59 (4): 543-52.
36. Теплов А.А., Грицкевич А.А., Пьянkin С.С., Зотииков А.Е., Адырхаев З.А., Кожанова А.В., Аскерова А.Н., Ветшева Н.Н., Тилина И.Е., Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Покровский А.В., Кубышкин В.А. Метод экстракорпоральной резекции почки в условиях фармако-холодовой ишемии без пересечения мочеточника с ортотопической реплантацией сосудов при почечно-клеточном раке. Экспериментальная и клиническая урология. 2015; 2: 52-63.
37. Li-Hua Huang, Siu-Wan Hung, Yen-Chuan Ou, Kun-Yuan Chiu. Nephron-sparing surgery with autotransplantation for high-grade upper urinary tract urothelial carcinoma in a patient with solitary kidney. *Urol Sci.* 2014; 25 (4): 146-8.
38. Holmang S., Johansson S.L. Tumours of the ureter and renal pelvis treated with resection and renal autotransplantation: a study with up to 20 years of follow-up. *BJU Intern.* 2005; 95: 1201-5.
39. Steffens J., Humke U., Alloussi S., Ziegler M., Siemer S. Partial nephrectomy and autotransplantation with pyelovesicostomy for renal urothelial carcinoma in solitary kidneys: a clinical update. *BJU Intern.* 2007 May; 99 (5): 1020-3.
40. Lilly J.R., Pfister R.R., Putnam C.W., Kosloske A.M., Starzl T.E. Bench Surgery and Renal Autotransplantation in the Pediatric Patient. *J Pediatr Surg.* 1975 Oct; 10 (5): 623-630.
41. Грицкевич А.А., Пьянkin С.С., Макуришин М.С., Захарова М.А., Адырхаев З.А., Кожанова А.В., Степанова Ю.А., Зотииков А.Е., Теплов А.А. Экстракорпоральная резекция врожденной единственной почки с тромбэктомией из нижней полой вены с ортотопической реплантацией сосудов почки при раке почки. Экспериментальная и клиническая урология. 2015; 3: 132-137.
42. Bluebond-Langner R., Rha K.H., Pinto P.A., Varkarakis J., Douyon E., Komotar R.J., Jarrett T.W., Kavoussi L.R., Molmenti E.P. Laparoscopic-assisted renal autotransplantation. *Urology*. 2004 May; 63 (5): 853-6.
43. Meng M.V., Freise C.E., Stoller M.L. Laparoscopic nephrectomy, ex vivo excision and autotransplantation for complex renal tumors. *J Urol.* 2004 Aug; 172 (2): 461-4.
44. Meraney A.M., Gill I.S., Kaouk J.H., Skacel M., Sung G.T. Laparoscopic renal autotransplantation. *J Endourol.* 2001 Mar; 15 (2): 143-9.
45. Bonvalot S., Raut C.P., Pollock R.E., Rutkowski P., Strauss D.C., Hayes A.J., Van Coevorden F., Fiore M., Stoeckle E., Hohenberger P., Gronchi A. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19 (9): 2981-91. doi: 10.1245/s10434-012-2342-2.
46. Gronchi A., Lo Vullo S., Fiore M., Mussi C., Stacchiotti S., Colli P., Lozza L., Pennacchioli E., Mariani L., Casali P.G. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J. Clin. Oncol.* 2009 Jan 1; 27(1): 24-30. doi: 10.1200/JCO.2008.17.8871.
47. Gutierrez J.C., Perez E.A., Moffat F.L., Livingstone A.S., Franceschi D., Koniaris L.G. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. *Ann. Surg.* 2007 Jun; 245 (6): 952-8.
48. Karakousis C.P., Kontzoglou K., Driscoll D.L. Resectability of retroperitoneal sarcomas: a matter of surgical techniques. *Eur. J Surg. Oncol.* 1995 Dec; 21 (6): 617-22.
49. Gronchi A., Bonvalot S., Le Cesne A., Casali P.G. Resection of uninvolved adjacent organs can be part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 2009 Apr 20; 27 (12): 2106-7. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5467.
50. Стилюди И.С., Никулин М.П., Давыдов М.М., Губина Г.И. «Нефросохранные» операции в лечении больных с неорганными забрюшинными опухолями. *Анналы хирургии*. 2014; 3: 47-52.
51. Mussi C., Colombo P., Bertuzzi A., Coladonato M., Bagnoli P., Secondino S., Navarria P., Morenghi E., Santoro A., Quagliuolo V. Retroperitoneal Sarcoma: Is it time to change the surgical Policy? *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 2136-42.
52. Russo P., Kim Y., Ravindran S., Huang W., Brennan M.F. Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 1997 Jul-Aug; 4 (5): 421-4.
53. Щепотин И.Б., Лукашенко А.В., Колесник Е.А., Васильев О.В., Разумей Д.А., Приймак В.В., Жуков Ю.А. Современные технологии в хирургии сарком забрюшинного пространства. *Клиническая онкология*. 2011; 2 (2): 21-25.
54. Bansal V.K., Misra M.C., Sharma A., Chhabra A., Murmu L.R. Giant retroperitoneal liposarcoma – renal salvage by autotransplantation. *Indian J Surg.* 2013 Apr; 75 (2): 159-161.
55. Ганцев Х.Ш., Тимербулатов М.В., Ганцев К.Ш., Меньшиков К.В. Обоснование спленосохранных операций и реплантации селезенки при хирургическом лечении рака желудка. *Вопросы онкологии*. 2008; 6: 760-764.
56. Форти Е., Мериджи Ф. Аутоотрансплантация печени: техника и результаты. *Анналы хирургической гепатологии*. 1998; 2: 24-29.
57. Pichlmayr R., Grosse H., Hauss J., Gubernatis G., Lamesch P., Bretschneider H.J. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the *in situ* perfused liver. *Br. J Surg.* 1990 Jan; 77 (1): 21-6.

Поступила 21.12.16

Принята в печать 20.03.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Расулов Родион Исмагилович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (г. Иркутск, Россия). E-mail: gava2010@yandex.ru. SPIN-код: 3520-6049.

Дворниченко Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (г. Иркутск, Россия). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com. SPIN-код: 9628-8656.

Муратов Андрей Анатольевич, аспирант кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (г. Иркутск, Россия). E-mail: murat.irk@mail.ru. SPIN-код: 1024-2409.

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

EXTRACORPOREAL RENAL SURGERY (LITERATURE REVIEW)

R.I. Rasulov, V.V. Dvornichenko, A.A. Muratov

Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia
32, Frunze str., 664035-Irkutsk, Russia. E-mail: murat.irk@mail.ru

Abstract

Currently, along with the development of gravity blood surgery and transplantation, nephron-sparing surgery has become an established surgical treatment, particularly in situations in which preservation of renal parenchyma is critical. Nephron-sparing surgery includes kidney removal, different kinds of ablation, in vivo and ex vivo surgeries on the renal parenchyma and renal vascular peduncle. This review demonstrates historical experience in surgical treatment of unconventional clinical cases in urgent and plan urology, vascular surgery, and oncology, as well as evolution from traditional nephrectomy to extracorporeal renal surgery. The technique of ex vivo renal surgery is described. Our own experience of performing surgeries for non organ retroperitoneal tumors has been also shown.

Key words: extracorporeal surgery, retroperitoneal sarcoma, kidney autotransplantation, «bench work surgery», renal cell carcinoma.

REFERENCES

1. Carel A. The operative technique for vascular anastomoses and transplantation of viscera. *Lyon Med.* 1902; 98: 859.
2. Monaco A.P., Murray J.E. 1919–2012: pioneering transplant and reconstructive plastic surgeon and scientist, nobel Laureate, humanitarian - an appreciation. *Transplantation.* 2013 Apr 15; 95 (7): 903–7. doi: 10.1097/TP.0b013e3182895cf2.
3. Hubutija M.Sh., Guljaev V.A., Novruzbekov M.S., Lemenjov V.L., Driaev V.T. Extracorporeal reconstruction of arteries of liver transplant depending on arterial anatomy of hepatoduodenal region. *Angiology and vascular surgery.* 2014; 4: 137–145. [in Russian]
4. Hardy J.D., Eraslan S. Autotransplantation of the kidney for high ureteral injury. *J. Urol.* 1963 Nov; 90: 563–74.
5. Belzer F.O., Keaveny T.V., Reed T.W., Pryor J.P. A new method of renal artery reconstruction. *Surgery.* 1970 Oct; 68 (4): 619–24.
6. Dubernard J.M., Martin X., Mongin D., Gelet A., Canton F. Extracorporeal replacement of the renal artery: techniques, indications and long-term results. *J Urol.* 1985 Jan; 133 (1): 13–6.
7. Flatmark A., Albrechtsen D., Sodal G., Bondevik H., Jakobsen A.Jr., Brekke I.B. Renal autotransplantation world. *J Surg.* 1989 Mar-Apr; 13(2): 206–9.
8. Novick A.C., Jackson C.L., Straffon R.A. The role of renal autotransplantation in complex urological reconstruction. *J Urol.* 1990 Mar; 143(3): 452–7.
9. Husberg B.S., Bakshandeh K., Lilly J., Pfister R., Stables D.P., Starzl T.E. Five cases and five unusual indications for autogenic renal transplantation. *Acta. Chir. Scand.* 1975; 141 (6): 557–63.
10. Putnam C.W., Halgrimson C.G., Stables D.P., Pfister R., Beart R.W.Jr., Kootstra G., Haberal M., Atkins D., Starzl T.E. Ex vivo renal perfusion and autotransplantation in treatment of calculous disease or abdominal aortic aneurysm. *Urology.* 1975 Mar; 05 (3): 337–42.
11. Novick A.C., Stewart B.H., Straffon R.A. Extracorporeal renal surgery and autotransplantation: indications, techniques and results. *J Urol.* 1980 Jun; 123 (6): 806–11.
12. Brekke I.B., Flatmark A. Extracorporeal Renal Surgery and Autotransplantation. Springer - Verlag Berlin Heidelberg. 1997; 149. doi: 10.1007/978-3-642-60773-8.
13. Brekke I.B., Sodal G., Jakobsen A., Bentdal O., Pfeiffer P., Albrechtsen D., Flatmark A. Fibro-muscular renal artery disease treated by extracorporeal vascular reconstruction and renal autotransplantation: short- and long-term results. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1992 Sep; 6 (5): 471–6.
14. Brunetti D.R., Sasaki T.M., Friedlander G., Edson M., Harviel J.D., Adams W.D., Ghaseiman R., Cabellon S. Jr. Successful renal autotransplantation in a patient with bilateral renal artery thrombosis. *Urology.* 1994 Feb; 43(2): 235–7.
15. Murray S.P., Kent C., Salvatierra O., Stoney R.J. Complex branch renovascular disease: management options and late results. *J Vasc Surg.* 1994 Sep; 20 (3): 338–45.
16. Novick A.C. Microvascular reconstruction of complex branch renal artery disease. *Urol. Clin. North Am.* 1984 Aug; 11 (3): 465–75.
17. Bondevik H., Albrechtsen D., Sodal G., Jakobsen A., Brekke I., Flatmark A. Extracorporeal surgery and autotransplantation for complicated renal calculous disease in 108 kidneys. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1990; 24 (4): 301–6.
18. Rembrink K., Niebel W., Behrendt H. Autotransplantation of the kidney. Indications and results (in German). *Urologe A.* 1993 Mar; 32 (2): 151–5.
19. Pettersson S., Brynner H., Johansson S., Nilson A.E. Extracorporeal kidney surgery and calicovesicostomy in urothelial tumors of the upper urinary tract (in German). *Z. Urol. Nephrol.* 1981 Feb; 74 (2): 113–8.
20. Stormont T.J., Bilhartz D.L., Zinke H. Pitfalls of «bench surgery» and autotransplantation for renal cell carcinoma. *Mayo Clin. Proc.* 1992 Jul; 67 (7): 621–8.
21. van der Velden J., van Bockel J., Zwartendijk J., van Krieken J.H., Terpstra J.L. Long-term results of surgical treatment of renal carcinoma in solitary kidneys by extracorporeal resection and autotransplantation. *Br. J. Urol.* 1992 May; 69 (5): 486–90.

22. Adib K., Belzer F.O. Renal autotransplantation in dissecting aortic aneurysm with renal artery involvement. *Surgery*. 1978 Nov; 84(5): 686–8.
23. Cameron A.E., Graham J.C., Hamilton W.A., Rudge C.J., Bewick M., Cotton L.T. Suprarenal aortic aneurysm: an unsuccessful attempt at renal autotransplantation. 1982 Dec; 33 (12): 806–10.
24. Gerald H.J. Mickisch. Renal Cell Cancer: Bench Surgery and Autotransplantation for Complex Localised Disease. *Eur Urol*. 2007; 6: 544–8.
25. Qunibi W.Y. Renal autotransplantation for severe sickle cell haematuria. *Lancet*. 1988 Jan 30; 1 (8579): 236–7.
26. Sheil A.G., Ibels L.S., Pollock C., Graham J.C., Short J. Treatment of loin pain/haematuria syndrome by renal autotransplantation. *Lancet*. 1987 Oct 17; 2 (8564): 907–8.
27. Mikkelsen D., Lepor H. Innovative surgical management of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Urol*. 1989 May; 141 (5): 1192–6.
28. Rose M.C., Novick A.C., Rybka S.J. Renal autotransplantation in patients with retroperitoneal fibrosis. *Cleve. Clin. Q.* 1984 Summer; 51 (2): 357–63.
29. Brunkwall J., Simonsen O., Bergqvist D., Jonsson K., Bergentz S.E. Chyluria treated with renal autotransplantation: a case report. *J Urol*. 1990 Apr; 143 (4): 793–6.
30. Hitchcock R., Kohler J., Duffy P.G., Malone P.S. Renal autotransplantation - a kidney saving procedure before spinal radiotherapy. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1993 Oct-Dec; 10 (4): 333–5.
31. Martinez A., Novick A.C., Cunningham R., Goormastic M. Improved results of vascular reconstruction in pediatric and young adult patients with renovascular hypertension. *J Urol*. 1990 Sep; 144 (3): 717–20.
32. Calne R.Y. Treatment of bilateral hypernephromas by nephrectomy, excision of tumor, and autotransplantation. *Lancet*. 1973; 2: 1164–7.
33. Caine R.Y. Tumour in a single kidney: nephrectomy, excision, and autotransplantation. *Lancet*. 1971; 2: 761–2.
34. Robson C.S., Churchill B.M., Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1969 Mar; 101 (3): 297–301.
35. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W., Matveev V., Bono A., Borkowski A., Colombel M., Klotz L., Skinner E., Keane T., Marreaud S., Collette S., Sylvester R. A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur. Urol*. 2011 Apr; 59 (4): 543–52.
36. Teplov A.A., Grickevich A.A., P'jankin S.S., Zotikov A.E., Adyrhaev Z.A., Kozhanova A.V., Askerova A.N., Vetsheva N.N., Timina I.E., Stepanova Ju.A., Karmazanovskij G.G., Pokrovskij A.V., Kubyshkin V.A. The method of extracorporeal resection of the kidney in the conditions of pharmacologic cold ischemia without crossing the ureter with orthotopic vascular replantation in renal cell carcinoma. *Experimental and clinical urology*. 2015; 2: 52–63. [in Russian]
37. Li-Hua Huang, Siu-Wan Hung, Yen-Chuan Ou, Kun-Yuan Chiu. Nephron-sparing surgery with autotransplantation for high-grade upper urinary tract urothelial carcinoma in a patient with solitary kidney. *Urol Sci*. 2014; 25 (4): 146–8.
38. Holmström S., Johansson S.L. Tumours of the ureter and renal pelvis treated with resection and renal autotransplantation: a study with up to 20 years of follow-up. *BJU Intern*. 2005; 95: 1201–5.
39. Steffens J., Humke U., Alloussi S., Ziegler M., Siemer S. Partial nephrectomy and autotransplantation with pyelovesicostomy for renal urothelial carcinoma in solitary kidneys: a clinical update. *BJU Intern*. 2007 May; 99 (5): 1020–3.
40. Lilly J.R., Pfister R.R., Putnam C.W., Kosloske A.M., Starzl T.E. Bench Surgery and Renal Autotransplantation in the Pediatric Patient. *J Pediatr Surg*. 1975 Oct; 10 (5): 623–630.
41. Grickevich A.A., P'jankin S.S., Makrushin M.S., Zaharova M.A., Adyrhaev Z.A., Kozhanova A.V., Stepanova Ju.A., Zotikov A.E., Teplov A.A. Extracorporeal resection of a congenital single kidney with thrombectomy from the inferior vena cava with orthotopic replication of kidney vessels in kidney cancer. *Experimental and clinical urology*. 2015; 3: 132–137. [in Russian]
42. Bluebond-Langner R., Rha K.H., Pinto P.A., Varkarakis J., Douyon E., Komotar R.J., Jarrett T.W., Kavoussi L.R., Molmenti E.P. Laparoscopic-assisted renal autotransplantation. *Urology*. 2004 May; 63 (5): 853–6.
43. Meng M.V., Freise C.E., Stoller M.L. Laparoscopic nephrectomy, ex vivo excision and autotransplantation for complex renal tumors. *J Urol*. 2004 Aug; 172 (2): 461–4.
44. Meraney A.M., Gill I.S., Kaouk J.H., Skacel M., Sung G.T. Laparoscopic renal autotransplantation. *J Endourol*. 2001 Mar; 15 (2): 143–9.
45. Bonvalot S., Raut C.P., Pollock R.E., Rutkowski P., Strauss D.C., Hayes A.J., Van Coevorden F., Fiore M., Stoeckle E., Hohenberger P., Gronchi A. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann. Surg. Oncol*. 2012; 19 (9): 2981–91. doi: 10.1245/s10434-012-2342-2.
46. Gronchi A., Lo Vullo S., Fiore M., Mussi C., Stacchiotti S., Colini P., Lozza L., Pennacchioli E., Mariani L., Casali P.G. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J. Clin. Oncol*. 2009 Jan 1; 27(1): 24–30. doi: 10.1200/JCO.2008.17.8871.
47. Gutierrez J.C., Perez E.A., Moffat F.L., Livingstone A.S., Franceschi D., Koniaris L.G. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. *Ann. Surg*. 2007 Jun; 245 (6): 952–8.
48. Karakousis C.P., Kontoglou K., Driscoll D.L. Resectability of retroperitoneal sarcomas: a matter of surgical techniques. *Eur. J Surg. Oncol*. 1995 Dec; 21 (6): 617–22.
49. Gronchi A., Bonvalot S., Le Cesne A., Casali P.G. Resection of uninvolved adjacent organs can be part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol*. 2009 Apr 20; 27 (12): 2106–7. doi: 10.1200/JCO.2008.21.5467.
50. Stiliadi I.S., Nikulin M.P., Davydov M.M., Gubina G.I. «Nefrosotransnye» operations in the treatment of patients with inorganic retroperitoneal tumors. *Annals of surgery*. 2014; 3: 47–52. [in Russian]
51. Mussi C., Colombo P., Bertuzzi A., Coladonato M., Bagnoli P., Secondino S., Navarria P., Morenghi E., Santoro A., Quagliuolo V. Retroperitoneal Sarcoma: Is it time to change the surgical Policy? *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 2136–42.
52. Russo P., Kim Y., Ravindran S., Huang W., Brennan M.F. Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 1997 Jul-Aug; 4 (5): 421–4.
53. Shhepotin I.B., Lukashenko A.V., Kolesnik E.A., Vasil'ev O.V., Razumey D.A., Prijmak V.V., Zhukov Ju.A. Modern technologies in surgery retroperitoneal sarcomas. *Clinical oncology*. 2011; 2 (2): 21–25. [in Russian]
54. Bansal V.K., Misra M.C., Sharma A., Chhabra A., Murmu L.R. Giant retroperitoneal liposarcoma - renal salvage by autotransplantation. *Indian J Surg*. 2013 Apr; 75 (2): 159–161.
55. Gancev H.Sh., Timerbulatov M.V., Gancev K.Sh., Men'shikov K.V. Substantiation of splenosupplementary operations and spleen reimplantation in the surgical treatment of stomach cancer. *Problems in oncology*. 2008; 6: 760–764. [in Russian]
56. Forni E., Meridzhi F. Autotransplantation of the liver: technique and results. *Annals of surgical hepatology*. 1998; 2: 24–29. [in Russian]
57. Pichlmayr R., Grosse H., Hauss J., Gubernatis G., Lamesch P., Bretschneider H.J. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the *in situ* perfused liver. *Br. J Surg*. 1990 Jan; 77 (1): 21–6.

Received 21.12.16
Accepted 20.03.17

ABOUT THE AUTHORS

Rasulov Rodion I., MD, DSc, Professor, Oncology Department, Irkutsk State Academy of Continuing Education (Irkutsk, Russia). E-mail: gava2010@yandex.ru. SPIN-code: 3520-6049.

Dvornichenko Viktoriya V., MD, DSc, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of Oncology Department, Irkutsk State Academy of Continuing Education (Irkutsk, Russia). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com. SPIN-code: 9628-8656.

Muratov Andrey A., MD, Postgraduate, Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (Irkutsk, Russian). E-mail: murat.irk@mail.ru. SPIN-code: 1024-2409.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-99-103

УДК: 618.11-006.6-089-059

Для цитирования: Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Шпилева О.В. Возможности повторных оптимальных циторедуктивных операций в комбинированном лечении рака яичников. Клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 99–103. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-99-103.

For citation: Molchanov S.V., Kolomiets L.A., Shpilyeva O.V. Repeated optimal cytoreductive surgeries in combined modality treatment of ovarian cancer. Case report. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 99–103. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-99-103.

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНЫХ ОПТИМАЛЬНЫХ ЦИТОРЕДУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.В. Молчанов, Л.А. Коломиец, О.В. Шпилева

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

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com

Аннотация

На сегодняшний день четко не разработан алгоритм лечения рецидива рака яичников, до конца не разработаны критерии отбора пациентов для выполнения вторичных циторедуктивных операций. При этом показана эффективность данного рода оперативных вмешательств при условии отсутствия остаточной опухоли в результате проведенного вмешательства. В ряде исследований разработаны прогностические модели возможности выполнения полных вторичных циторедукций. Приводим собственное наблюдение – случай неоднократных вторичных циторедуктивных оперативных вмешательств в сочетании с химиотерапией по поводу рецидивов рака яичников. Описанный клинический пример указывает на возможности выполнения неоднократных вторичных циторедуктивных вмешательств у больных с рецидивами рака яичников при локальной форме рецидива, оптимальных предшествующих циторедукциях, отсутствии асцита, удовлетворительном состоянии пациенток.

Ключевые слова: рак яичников, BRCA, комбинированное лечение, циторедуктивные операции.

Рак яичников (РЯ) занимает первое место в структуре смертности среди онкогинекологической патологии. В большинстве случаев выявляется рак яичников III–IV стадий, поэтому, несмотря на проводимое специальное лечение, в 75 % случаев отмечается рецидив заболевания [1, 2].

Роль вторичной циторедуктивной операции при рецидиве РЯ до конца не ясна [3, 4]. В ретроспективном исследовании у пациенток с полной вторичной циторедукцией медиана выживаемости составила 62 мес [5]. Три исследования были посвящены выявлению предикторных факторов выполнения таких операций у пациенток с рецидивом рака яичников. Ретроспективное исследование DESKTOP I под эгидой Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) выявило 3 про-

гностических фактора оптимальной циторедукции: хороший общий статус пациентки, отсутствие или малый объем асцита (<500 мл) и полная циторедукция при лечении первичной опухоли либо I–II стадия процесса по FIGO. У пациенток со всеми тремя положительными прогностическими факторами вторичная циторедуктивная операция носила характер оптимальной в 79 % случаев [6]. Также было отмечено, что только полная циторедукция улучшает отдаленные результаты комбинированного лечения рецидивного рака яичников. При этом отмечено, что оптимальная циторедуктивная операция (при наличии остаточной опухоли менее 1 см) не улучшает результатов лечения этой категории пациентов. Помимо отсутствия остаточной опухоли в результате оперативного вмешательства среди прогностических факторов выживаемости

Таблица 1

Модель риска вторичной циторедуктивной операции по поводу рецидива РЯ

Факторы	Баллы					
	0	0,8	1,5	1,8	2,4	3
Стадия FIGO	I–II	III–IV				
Остаточная опухоль после первичной операции	0		>0			
Время до прогрессирования, мес	>16				<16	
Общее состояние по ECOG	0–1				2–3	
Уровень СА-125 при рецидиве, Ед/мл	<105			>105		
Асцит при рецидиве	Нет					Есть

отмечено отсутствие асцита, а также проведение противорецидивной химиотерапии с включением препаратов платины.

Исследование DESKTOP II, проводимое AGO и носившее проспективный характер, показало возможность выполнения полной циторедукции в 76 % случаев при условии наличия всех трех предикторных факторов [7]. В исследовании W.J. Tian et al. у пациенток с рецидивом рака яичников выделяли 6 предикторных факторов: стадию по FIGO, наличие или отсутствие остаточной опухоли при первичной операции, время до прогрессирования (в месяцах), общий статус по ECOG, уровень СА-125 при рецидиве и наличие или отсутствие асцита при рецидиве [8]. Согласно предложенной модели, пациенты разделялись на группу низкого (<4,7 балла) и высокого (≥4,7 балла) риска (табл. 1). Так, в группе низкого риска частота полных вторичных циторедукций составила 53,4 %, в то время как у пациенток высокого риска этот показатель был равен 20,1 %.

Среди факторов, обуславливающих целесообразность вторичной циторедуктивной операции, отмечено удаление плохо васкуляризированных опухолей, которые являются нефармакологическими источниками лекарственной резистентности [9]. Кроме того, отмечено, что уменьшение массы рецидивной опухоли способствует снижению количества курсов химиотерапии, что также снижает вероятность возникновения устойчивости к лекарственной терапии. Еще одним фактором является улучшение показателей иммунной системы в результате удаления большой рецидивной опухоли вследствие оперативного вмешательства [10].

Таким образом, на настоящее время показана целесообразность выполнения вторичной циторедукции при условии отсутствия видимой остаточной опухоли в результате оперативного вмешательства, для чего разработан ряд прогностических моделей. Кроме того, одним из факторов благоприятного течения являются наследственные формы рака яичников, наличие мутации BRCA.

Клинический пример

Пациентка Н., 57 лет, находится под наблюдением в Томском НИИ онкологии с 2006 г., когда был поставлен диагноз: Рак яичников IIIa ст. (T_{3a}N₀M₀). Из анамнеза: в мае 2006 г. при обследо-

вании у гинеколога по месту жительства обнаружены двусторонние опухоли яичников до 5 см в диаметре с наличием пристеночного компонента. СА-125 составил 25 Ед/мл. В гинекологическом стационаре выполнена лапароскопия, двусторонняя аднексэктомия. Гистологическое заключение – двусторонняя папиллярная аденокарцинома, преимущественно умеренной степени дифференцировки. Для дальнейшего лечения пациентка направлена в Томский НИИ онкологии. При обследовании (УЗИ малого таза, брюшной полости, СКТ малого таза и брюшной полости) объемные образования, свободная жидкость в малом тазу и брюшной полости не обнаружены, уровень СА-125 в пределах нормы. Учитывая нерадикальность оперативного вмешательства, пациентке проведено 2 курса химиотерапии по схеме САР (циклофосфан 600 мг/м² + адриамицин 50 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день, интервал 4 нед.). При проведении химиотерапии наблюдалась лейкопения II–III ст., анемия I ст., выраженный интоксикационный синдром. 23.08.06 выполнена операция – экстирпация матки, оментэктомия. Гистологическое заключение (№15030–050, 1.09.06): микрометастаз папиллярной аденокарциномы умеренной степени дифференцировки в сальник. Учитывая плохую переносимость предыдущей схемы химиотерапии, принято решение о смене режима химиотерапии на СС (карбоплатин АУС 5 + циклофосфан 600 мг/м² в 1-й день, интервал 3–4 нед.). Проведено 5 курсов химиотерапии, из осложнений отмечались лейкопения III ст., анемия III ст. При контрольном обследовании после завершения комбинированного лечения при УЗИ и СКТ малого таза и брюшной полости объемные образования не определялись, уровень СА-125 – 7,35 Ед/мл.

В октябре 2010 г. при контрольном обследовании выявлено повышение уровня СА-125 до 160 Ед/мл (время до прогрессирования составило 45 мес). При УЗИ малого таза левее средней линии, выше проекции подвздошных сосудов определялось жидкостное двухкамерное анэхогенное образование, размером 55×61 мм, неправильной формы с неровными четкими контурами. При СКТ органов малого таза и брюшной полости в области заднего полюса селезенки подкапсульно выявлено образование 37×28 мм, накапливающее



Рис. 1. Удаленная селезенка с метастазом

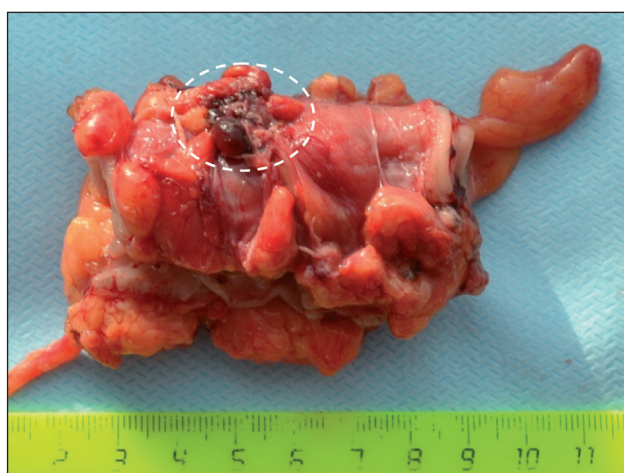


Рис. 2. Резецированная сигмовидная кишка с рецидивной опухолью РЯ



Рис. 3. Эндофото. Рецидивные образования малого таза при лапароскопии

контрастное вещество, в полости малого таза слева определялось объемное образование с бугристыми контурами, размерами $65 \times 44 \times 57$ мм, которое тесно прилегает к нисходящему отделу толстой кишки. При анализе на наличие мутации *BRCA1* выявлен положительный *BRCA*-статус. Принято решение в начале противорецидивной химиотерапии провести химиотерапию по схеме СС (карбоплатин АUC 5 + циклофосфан 600 мг/м^2 в 1-й день, интервал 3–4 нед). Проведено 4 курса химиотерапии по указанной схеме, из осложнений отмечена лейкопения II ст., анемия I ст. При обследовании наблюдалось снижение уровня СА-125 до $8,99 \text{ Ед/мл}$, по данным МРТ малого таза определялось уменьшение размеров образования в области сигмовидной кишки до 44×16 мм, изменение его характера на жидкостное, а также уменьшение образования в селезенке до 18×11 мм по данным СКТ брюшной полости.

25.03.11 выполнена операция. При ревизии в малом тазу в области брыжейки сигмовидной кишки осумкованная жидкость до 40 мм в диаметре, солидного компонента нет. Произведено удаление образования малого таза, спленэктомия (рис. 1). Учитывая отсутствие видимой остаточной опухоли, операция носила характер полной циторедукции. Гистологическое заключение (№ 6467–74/11, 4.04.11): метастаз серозной аденокарциномы в селезенку, лечебный патоморфоз II степени. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, осложнений не наблюдалось. В послеоперационном периоде проведено 3 курса химиотерапии по схеме СС, отмечалась лейкопения I ст., анемия I ст. При контрольном обследовании уровень СА-125 – $7,23 \text{ Ед/мл}$, при УЗИ малого таза и брюшной полости, МРТ малого таза и СКТ брюшной полости объемных образований не выявлено.

В июле 2013 г. при очередном обследовании (время до прогрессирования – 24 мес) по данным УЗИ малого таза выявлено образование 42×24 мм с четкими неровными контурами, неоднородной структуры с наличием солидного пристеночного компонента по латеральной стенке малого таза с выраженным кровотоком, относительно однородной структуры. По данным МРТ в левых отделах малого таза ближе к боковой стенке визуализировалось опухолевое образование кистозно-солидного строения, размерами $41 \times 20 \times 38$ мм, оттесняющее сигмовидную кишку медиально, граница между образованием и кишкой на протяжении 40 мм была не видна. Уровень СА-125 – $35,4 \text{ Ед/мл}$, НЕ-4 – $76,5 \text{ нг/мл}$. Проведено 5 курсов химиотерапии по схеме СС. При контрольном обследовании уровень СА-125 – $21,1 \text{ Ед/мл}$, НЕ-4 – $70,2 \text{ нг/мл}$. При УЗИ в полости малого таза слева сохранилось изоэхогенное образование 41×20 мм с неровными, местами нечеткими контурами, неоднородной структуры за счет точечных и линейных гиперэхогенных включений с умеренно выраженным кровотоком. В

феврале 2014 г. выполнена повторная оптимальная циторедуктивная операция по поводу локального рецидива рака яичников в объеме лапаротомии, резекция сигмовидной кишки, т.к. при интраоперационной ревизии выявлено, что рецидивное образование до 2 см в диаметре интимно спаяно со стенкой сигмовидной кишки (рис. 2).

Гистологическое заключение (№ 3538–45/14, 26.02.14): серозная папиллярная аденокарцинома умеренной степени дифференцировки с врастанием в кишку до слизистого слоя. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, осложнений не наблюдалось. В послеоперационном периоде проведено 3 курса химиотерапии по схеме СС, отмечалась лейкопения I ст. При контрольном обследовании уровень СА-125 – 6,41 Ед/мл, при УЗИ малого таза и брюшной полости, МРТ малого таза и СКТ брюшной полости объемных образований не выявлено.

В марте 2015 г. (время до прогрессирования – 10 мес) при плановом обследовании, при УЗИ обнаружены объемные образования малого таза 16×11 и 40×33 мм с четкими ровными контурами, анэхогенным содержимым, с солидным пристеночным компонентом. Значения СА-125 и НЕ-4 оставались в пределах нормы – 10,5 Ед/мл и 80,2 рМ соответственно. По данным МРТ малого таза определялось жидкостное образование 33×31×35 мм с наличием пристеночного солидного компонента, медиальнее выявлено аналогичное образование 24×12×16 мм. При СКТ брюшной полости дополнительных образований не обнаружено. Противорецидивное лечение начато с проведения 4 курсов химиотерапии по

схеме СС. При обследовании после химиотерапии по данным МРТ отмечалось уменьшение размеров рецидивных образований в полости малого таза до 26×24×26 мм и до 20×12×22 мм. Показатели СА-125 и НЕ-4 оставались в пределах нормы – 4,55 Ед/мл и 47,2 рМ. В сентябре 2015 г. проведена третья оптимальная циторедуктивная операция по поводу рецидива рака яичников. При лапароскопии обнаружены два образования в малом тазу – на серозной оболочке прямой кишки и боковой стенке таза до 20×20 и 20×30 мм соответственно (рис. 3). Выполнено удаление данных образований без нарушения целостности стенки прямой кишки.

Послеоперационный период протекал удовлетворительно, осложнений не было. Гистологическое заключение (№ 18402–06/15, 17.09.15): серозная папиллярная карцинома умеренной степени дифференцировки без лечебного патоморфоза. Учитывая отсутствие лечебного патоморфоза, принято решение о смене схемы химиотерапии. Проведен 1 курс монокимиотерапии оксалиплатином (курсовая доза 135 мг/м², интервал 3–4 нед), отмечалась лейкопения II степени. Пациентка на данный момент продолжает лечение.

Таким образом, клинический пример показывает целесообразность повторных циторедуктивных операций в сочетании с химиотерапией при лечении рецидива рака яичников, в том числе у пациенток с наличием мутации BRCA при условии удовлетворительного состояния пациентки, оптимального характера предыдущей циторедуктивной операции, локальной формы рецидива, отсутствия асцита и незначительного повышения опухолевых маркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. 2014; 226.
2. Ferrero A., Ditto A., Giorda G., Gadducci A., Greggi S., Daniele A., Fuso L., Panuccio E., Scaffa C., Raspagliesi F., Sismondi P., Biglia N. Secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of epithelial ovarian cancer: A multicenter study. Eur J Surg Oncol. 2014; 40: 891–8. doi: 10.1016/j.ejso.2013.11.026.
3. Chuang C.M., Chou Y.J., Yen M.S., Chao K.C., Twu N.F., Wu H.H., Wen K.C., Chen Y.J., Wang P.H., Lai C.R., Chou P. The Role of Secondary Cytoreductive Surgery in Patients with Recurrent Epithelial Ovarian, Tubal, and Peritoneal Cancers: A Comparative Effectiveness Analysis. Oncologist. 2012; 17: 847–855. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0373.
4. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции? Практическая онкология. 2014; 15 (2): 93–100.
5. Bristow R.E., Puri I., Chi D.S. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol. 2009; 112: 265–274.
6. Harter P., Du Bois A., Hahmann M., Hasenburg A., Burges A., Loibl S., Muenstedt K. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1702–1710.

7. Harter P., Sehouli J., Reuss A., Hasenburg A., Scambia G., Cibula D., Haker L. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Commission OVAR, AGO Study Group, NOGO, AGO-Austria, and MITO. Int J Gynecol Cancer. 2011; 21: 289–295. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820aaafd.
8. Tian W.J., Chi D.S., Sehouli J., Tropé C.G., Jiang R., Ayhan A., Rabbitt C.A. A risk model for secondary Cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 597–604. doi: 10.1245/s10434-011-1873-2.
9. Sammartino P., Cornali T., Framarino dei Malatesta M., Piso P. Cytoreductive surgery after recurrent epithelial ovarian cancer and at other timepoints. World J Obst Gynecol. 2013; 2: 101–107. doi: 10.5317/wjog.v2.i4.10.
10. Eisenkop S.M., Friedman R.L., Spirtos N.M. The role of secondary surgery in recurrent ovarian cancer. Cancer. 2012; 88 (1): 144–153.

Поступила 5.08.16

Принята в печать 15.01.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Молчанов Сергей Валериевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии (г. Томск, Россия). E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-код: 2719-3289.

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

Шпилева Ольга Владимировна, младший научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии (г. Томск, Россия). E-mail: Lela2009@sibmail.ru. SPIN-код: 1441-0681.

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

REPEATED OPTIMAL CYTOREDUCTIVE SURGERIES IN COMBINED MODALITY TREATMENT OF OVARIAN CANCER. CASE REPORT

S.V. Molchanov, L.A. Kolomiets, O.V. Shpilyeva

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia.
E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com

Abstract

To date, the algorithm for the treatment of recurrent ovarian cancer and the criteria for selecting patients for performing secondary cytoreductive surgeries have not been fully developed. Although the role of secondary surgery in recurrent ovarian cancer remains controversial, most retrospective studies showed better survival in patients for whom maximal cytoreduction was achieved. Several studies have developed prognostic models for the feasibility of performing complete secondary cytoreduction. We report a rare case of repeated cytoreductive surgeries in combination with chemotherapy for recurrent ovarian cancer. This clinical case indicates the feasibility of performing repeated cytoreductive surgeries in patients with localized recurrent ovarian cancer undergoing previous optimal cytoreductions and having no ascites.

Key words: ovarian cancer, BRCA, combined modality treatment, cytoreductive surgery.

REFERENCES

1. Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of cancer in Russia and CIS countries in 2012. 2014; 226. [in Russian]
2. Ferrero A., Ditto A., Giorda G., Gadducci A., Greggi S., Daniele A., Fuso L., Panuccio E., Scaffa C., Raspagliesi F., Sismondi P., Biglia N. Secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of epithelial ovarian cancer: A multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40: 891–8. doi: 10.1016/j.ejso.2013.11.026.
3. Chuang C.M., Chou Y.J., Yen M.S., Chao K.C., Twu N.F., Wu H.H., Wen K.C., Chen Y.J., Wang P.H., Lai C.R., Chou P. The Role of Secondary Cytoreductive Surgery in Patients with Recurrent Epithelial Ovarian, Tubal, and Peritoneal Cancers: A Comparative Effectiveness Analysis. *Oncologist.* 2012; 17: 847–855. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0373.
4. 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]
5. Bristow R.E., Puri I., Chi D.S. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2009; 112: 265–274.
6. Harter P., Du Bois A., Hahmann M., Hasenburg A., Burges A., Loibl S., Muenstedt K. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 1702–1710.
7. Harter P., Sehouli J., Reuss A., Hasenburg A., Scambia G., Cibula D., Haker L. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21: 289–295. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820aaafd.
8. Tian W.J., Chi D.S., Sehouli J., Tropé C.G., Jiang R., Ayhan A., Rabbitt C.A. A risk model for secondary Cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 597–604. doi: 10.1245/s10434-011-1873-2.
9. Sammartino P., Cornali T., Framarino dei Malatesta M., Piso P. Cytoreductive surgery after recurrent epithelial ovarian cancer and at other timepoints. *World J Obst Gynecol.* 2013; 2: 101–107. doi: 10.5317/wjog.v2.i4.10.
10. Eisenkop S.M., Friedman R.L., Spirtos N.M. The role of secondary surgery in recurrent ovarian cancer. *Cancer.* 2012; 88 (1): 144–153.

Received 5.08.16
Accepted 15.01.17

ABOUT THE AUTHORS

Molchanov Sergey V., MD, PhD, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-code: 2719-3289.
Kolomiets Larisa A., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6316-1146.
Shpilyeva Olga V., MD, Researcher, Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: Lela2009@sibmail.ru. SPIN-code: 1441-0681.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Гузь А.О., Захаров А.С., Гарев А.В. Имплантационный метастаз рака гортани после наложения чрескожной эндоскопической гастростомы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 104–107. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-104-107.

For citation: Guz A.O., Zaharov A.S., Garev A.V. Implantation metastasis cancer of the larynx after percutaneous endoscopic gastrostomy. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 104–107. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-104-107.

ИМПЛАНТАЦИОННЫЙ МЕТАСТАЗ РАКА ГОРТАНИ ПОСЛЕ НАЛОЖЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ГАСТРОСТОМЫ

А.О. Гузь^{1,2}, А.С. Захаров^{1,2}, А.В. Гарев^{1,2}

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск¹

454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: guz_a_o@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск²

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64²

Аннотация

Развитие дисфагии у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи является закономерным развитием опухолевого процесса. Адекватное энтеральное питание залог успешного лечения и реабилитации пациентов. Одним из возможных методов коррекции дисфагии является наложение чрескожной эндоскопической гастростомы. Представлен наш опыт наблюдения и лечения пациентки с имплантационным метастазом рака гортани, после наложения чрескожной эндоскопической гастростомы. Данный случай иллюстрирует редкое осложнение при наложении чрескожной эндоскопической гастростомы, имплантационное метастазирование и опыт лечения данной пациентки. ЧЭГ является менее инвазивной процедурой, чем открытая гастростомия, она имеет ряд осложнений, такие как имплантационное метастазирование в области гастростомы. Знание этого осложнения и тщательный контроль со стороны онкологов, может обеспечить раннее выявление этого осложнения и раннее лечение.

Ключевые слова: имплантационный метастаз, рак гортани,
чрескожная эндоскопическая гастростома.

Злокачественные опухоли головы и шеи в структуре общей онкологической заболеваемости занимают менее 5 %. При этом на III–IV стадии плоскоклеточного рака головы и шеи приходится более 60 % случаев [1, 2]. Из-за сложного анатомического строения аэродигестивного тракта рост опухоли зачастую приводит к нарушению приёма пищи и развитию дисфагии, что требует дополнительного лечения и коррекции. Хроническое недоедание наблюдается приблизительно у 20–57 % пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи [3]. Помимо этого, нарушение приёма пищи возникает в результате комбинированного лечения, и уровень нутритивного статуса прямо влияет на переносимость лечения и, как следствие, на его эффективность. Адекватное энтеральное питание является одним из важных компонентов терапии сопровождения при проведении лечения больных с плоскоклеточным раком головы и шеи. Одним из возможных вариантов современного лечения дисфагии и коррекции нутритивного статуса у онкологических пациентов является чрескожное эндоскопическое наложение гастростомы (ЧЭГ). Данная процедура

технически несложная, малоинвазивная и хорошо переносится даже ослабленными пациентами. Одним из возможных видов «нехирургических» осложнений является имплантационное метастазирование.

Впервые данная клиническая ситуация описана S. Preyer et al. в 1989 г., когда пациенту, страдающему плоскоклеточным раком гортаноглотки, до начала лучевой терапии была произведена трахеостомия и наложена ЧЭГ [4]. В мировой литературе представлены единичные случаи имплантационного метастазирования при чрескожной эндоскопической гастростомии [5]. В 2013 г. A. T. Huang et al. [6] опубликовали обзор литературы, в котором описаны 42 случая имплантационного метастазирования плоскоклеточного рака головы и шеи при наложении чрескожной эндоскопической гастростомы (ЧЭГ). Авторы обобщают все опубликованные случаи начиная с 1989 г. по данным базы PubMed. Обзор показал, что среднее время появления метастазов после проведения ЧЭГ составляет 8 мес (3–22 мес). Средний возраст пациентов 56 лет, 89,9 % было мужчин. У 94 % пациентов были III–IV стадии заболевания. Средняя продолжительность

жизни после обнаружения метастазов в районе ЧЭГ составила 5,9 мес (1–19 мес). Общая смертность – 87,1 %, с выживаемостью больше года – 35 %. У 63 % пациентов одновременно с появлением имплантационных метастазов отмечена генерализация процесса с появлением новых очагов в лёгких и печени. Авторы делают вывод, что появление имплантационного метастаза является индикатором агрессивного проявления опухоли и неблагоприятного прогноза. В ГБУЗ ЧОКОД методика чрескожной эндоскопической гастростомы внедрена в клиническую практику с 2010 г. Всего наложено более 60 эндоскопических гастростом.

Представляем опыт лечения пациента с имплантационным метастазом рака гортани.

Пациентка Л., 25 лет, обратилась в Челябинский областной клинический онкологический диспансер 03.12.09 с жалобами на осиплость. При фиброларингоскопии (ФЛС) с биопсией выявлено поражение подскладочного отдела гортани больше слева, в виде экзофитного образования, которое занимает 1/3 окружности трахеи и распространяется на переднюю комиссуру. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак умеренной степени дифференцировки. УЗИ лимфоузлов шеи: справа в проекции нижней трети кивательной мышцы два округлых лимфоузла, диаметром 23 и 5 мм, в области яремной вырезки узлы до 14 мм. Пункционная биопсия. Цитологическое заключение: комплексы раковых клеток.

По результатам обследования установлен следующий диагноз: Рак подскладочного отдела гор-

тани с метастазами в лимфоузлы шеи сT_{3c}N_{2b}M₀ IVa ст. С учётом стадии заболевания, молодого возраста пациентки решено провести комплексное органосохранное лечение: 3 курса индукционной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме PF с последующей конкурентной химиолучевой терапией. В период с 24.12.09 по 15.02.10 проведено 3 цикла индукционной химиотерапии по схеме PF (цисплатин 100 мг/м²; 5-фторурацил 1000 мг/м²). С 11.03.10 по 30.04.10 проведён курс конкурентной химиолучевой терапии в традиционном режиме фракционирования до СОД 60 изоГр на первичный очаг и лимфоузлы шеи до 46 изоГр, на фоне введения карбоплатина АUC 1,5 и цетуксимаба (нагрузочная доза 400 мг/м² за 7 дней до начала облучения; затем еженедельно 2–8 нед – 250 мг/м²). На фоне лечения отмечен полный клинический ответ, по данным ФЛС и МСКТ.

В октябре 2010 г. (через 5 мес после завершения лечения) у пациентки вновь возникла осиплость и отмечено появление увеличенных лимфоузлов на шее с двух сторон. Произведена биопсия опухоли гортани, гистологическое заключение: плоскоклеточный рак низкой степени дифференцировки. 16.11.10 выполнена операция: расширенная ларингэктомия с резекцией верхней трети трахеи, классическая радикальная лимфаденэктомия справа 1–5 уровней, модифицированная радикальная лимфаденэктомия слева 1–5 уровня, гемитиреоидэктомия с перешейком справа, трахеостомия. Гистологическое заключение: низкой степени дифференцировки плоскоклеточный рак гортани, терапевтический патоморфоз опухоли II ст., язвенно-инфильтративная форма. По краям резекции опухолевого роста нет. Метастаз в лимфатический узел справа, диаметр узла 1,5 см, с полным замещением лимфоидной ткани, некрозом в центре опухоли, опухоль прорастает капсулу лимфоузла, врастает в прилежащие ткани.

Через 4 нед после операции у пациентки сформировался глоточный свищ, который закрылся самостоятельно через 3 мес. До августа 2012 г. у пациентки отмечалась ремиссия заболевания. В августе появились дисфагия за счёт наличия образования до 1,5 см в области глоточной воронки с переходом на трахею по верхнему краю трахеостомы (рис. 1).

30.08.12 пациентке произведена фиброгастродуоденоскопия с биопсией и одновременное наложение чрескожной эндоскопической гастростомы. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак. Пациентке проведено 4 цикла ПХТ по схеме TPF (таксотер 75 мг/м²; цисплатин 100 мг/м²; 5-фторурацил 1000 мг/м²), на фоне чего отмечена стабилизация заболевания, что позволило в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва) 18.02.13 выполнить операцию: удаление опухоли мягких тканей шеи с резекцией шейного отдела пищевода, трахеи, пластикой перемещенным кожно-фасциальным лоскутом с грудной клетки, формирование оростомы, трахеостомы, эзофагостомы. Гистологическое заключение:



Рис. 1. Рецидив рака гортани в области глоточной воронки



Рис. 2. ПЭТ-КТ. Слева от гастростомической трубки, в области мягких тканей брюшной стенки визуализируется гиподенсное образование, размером 27×25 мм, накапливающее контрастное вещество

инфильтративный низкодифференцированный плоскоклеточный рак с переваскулярной инвазией. Опухоль прорастает стенку пищевода почти полностью без инвазии в адвентицию, дерму, распространяется на трахеостомическое отверстие. В краях резекции пищевода, кожного лоскута, гортаноглотки, трахеи клеток опухоли не обнаружено. Послеоперационный период протекал без осложнений.

С учётом высокого риска прогрессирования заболевания назначена адъювантная таргетная терапия цетуксимабом в стандартной дозировке. На фоне лечения пациентка стала отмечать неприятные ощущения в области гастростомы. При ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ (07.06.13): в просвете желудка определяется гастростомическая трубка, слева от неё в области мягких тканей брюшной стенки визуализируется гиподенсное образование неправильной округлой формы, размером 27×25 мм. Образование накапливает контрастное вещество с +51 до +91 ед. Ни РФП до SUV=11,7 (рис. 2). Данная клиническая картина была расценена как имплантационный метастаз, и пациентке предложено хирургическое лечение. 26.06.13 произведена операция: лапаротомия, резекция левой доли печени, резекция желудка, гастростомия по Топроверу. Гистологическое заключение: фрагменты плоскоклеточной неороговевающей карциномы, умеренной степени дифференцировки, без опухолевых клеток по краям резекции.

Продолжена таргетная терапия цетуксимабом. При контрольном ПЭТ-КТ (06.02.14): прогрессиру-

вание заболевания с появлением солитарного метастаза в средостении на уровне ЛП, размером 30×26 мм, краниокаудально 34 мм, SUVmax-8,9, с инвазией в мембранозную часть трахеи на 1/3 полуокружность и адвентицию плечеголового ствола на 1/3 окружности. Таргетная терапия прекращена. С паллиативной целью проведён курс конформной лучевой терапии на метастаз средостения в традиционном режиме фракционирования до СОД 40 Гр. После окончания ДЛТ назначена монотерапия гемцитабином.

Время от установки гастростомы до первых клинических проявлений составило 10 мес. Рецидива в области гастростомы после резекции желудка отмечено не было. Пациентка умерла через 18 мес после операции от массивного кровотечения, вызванного прорастанием метастаза стенки трахеи и стенки плечеголового ствола.

Энтеральное питание является важным дополнением в лечении рака головы и шеи, которое может улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов. И хотя ЧЭГ является менее инвазивной процедурой, чем открытая гастростомия, она имеет ряд осложнений, таких как имплантационное метастазирование в области гастростомы. В литературе имеются единичные публикации о клинических случаях имплантационного метастазирования рака гортани при наложении эндоскопической гастростомы. В отечественной литературе такие наблюдения не описаны.

В метаанализе А.Т. Huang et al. [6] дают рекомендации по предотвращению имплантационного метастазирования. Авторы на основании проанализированных данных обсуждают целесообразность профилактического облучения первичного очага перед наложением ЧЭГ для снижения риска имплантационного метастазирования. В представленном случае ЧЭГ выполнялась одновременно с биопсией опухоли, что, возможно, послужило дополнительным риском для имплантационного метастазирования. По нашему мнению, данные манипуляции необходимо разделять во времени либо выполнять разным эндоскопическим оборудованием. Несмотря на небольшую продолжительность жизни – по данным литературы, медиана выживаемости после обнаружения метастаза в гастростоме составляет 5,9 мес [5], – мы считаем обоснованным хирургическое удаление имплантационного метастаза (ИМ) для продления и улучшения качества жизни. В нашем наблюдении продолжительность жизни после выявления ИМ составила 18 мес.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн Д.А., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М. 2017; 250.
- Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Черемисина О.В. Особенности протеомы сыворотки крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. Сибирский онкологический журнал. 2013; 2: 62–66.
- McRackan T.R., Watkins J.M., Herri A.E. Effect of body mass index on chemoradiation outcomes in head and neck cancer. Laryngoscope. 2008; 118: 1180–1185.

- Preyer S., Thul P. Gastric metastasis of squamous cell carcinoma of the head and neck after percutaneous endoscopic gastrostomy – report of a case. Endoscopy. 1989; 21 (6): 295.

- Cappell M.S. Risk factors and risk reduction of malignant seeding of the percutaneous endoscopic gastrostomy track from pharyngoesophageal malignancy: a review of all 44 known reported cases. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 1307–1311.

- Huang A.T., Georgolios A., Espino S., Kaplan B., Neifeld J., Rei-ter E.R. Percutaneous endoscopic gastrostomy site metastasis from head and neck squamous cell carcinoma: case series and literature review. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2013; 42: 20. doi: 10.1186/1916-0216-42-20. Review.

Поступила 7.11.16

Принята в печать 1.02.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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.

Гарев Артём Владимирович, врач-онколог онкологического отделения опухолей головы и шеи, Челябинский областной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Россия). E-mail: surgeryart@yandex.ru. SPIN-код: 5125-8699.

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

IMPLANTATION METASTASIS OF LARYNGEAL CANCER AFTER PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY

A.O. Guz^{1,2}, A.S. Zakharov^{1,2}, A.V. Garev^{1,2}

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, Chelyabinsk, Russia¹
42, Bluhara str., 454087-Chelyabinsk, Russia. E-mail: guz_a_o@mail.ru¹
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia²
64, Vorovskogo str., 454092-Chelyabinsk, Russia²

Abstract

Squamous cell head and neck carcinoma is frequently associated with dysphagia. An adequate enteral nutrition is the key to successful treatment and rehabilitation of these patients. Percutaneous endoscopic gastrostomy is the preferred route of feeding and nutritional support in head and neck cancer patients with dysphagia. We report a rare case of implantation metastasis of laryngeal cancer following percutaneous endoscopic gastrostomy. Our experience in treating this complication has been described. Percutaneous endoscopic gastrostomy is a less-invasive procedure than open gastrostomy. Percutaneous endoscopic gastrostomy can be accompanied by severe complications such as implantation metastasis at gastrostomy site. Careful monitoring can provide early detection of this complication and early treatment.

Key words: implantation metastasis, laryngeal cancer, percutaneous endoscopic gastrostomy.

REFERENCES

1. *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow; 2017. 250. [in Russian]
2. *Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Shishkin D.A.* Assessment of blood serum proteome in patients with squamous cell head and neck carcinoma. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; 2: 62–66. [in Russian]
3. *McRackan T.R., Watkins J.M., Herri A.E.* Effect of body mass index on chemoradiation outcomes in head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2008; 118: 1180–1185.
4. *Preyer S., Thul P.* Gastric metastasis of squamous cell carcinoma of the head and neck after percutaneous endoscopic gastrostomy – report of a case. *Endoscopy*. 1989; 21 (6): 295.

5. *Cappell M.S.* Risk factors and risk reduction of malignant seeding of the percutaneous endoscopic gastrostomy track from pharyngoesophageal malignancy: a review of all 44 known reported cases. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 1307–1311.

6. *Huang A.T., Georgolios A., Espino S., Kaplan B., Neifeld J., Reiter E.R.* Percutaneous endoscopic gastrostomy site metastasis from head and neck squamous cell carcinoma: case series and literature review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 42: 20. doi: 10.1186/1916-0216-42-20.

Received 7.11.16

Accepted 1.02.17

ABOUT THE AUTHORS

Guz Aleksandr O., MD, Chief of Head and Neck Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: guz_a_o@mail.ru. SPIN-code: 5762-9393.

Zakharov Alexandr S., MD, Physician, Head and Neck Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: zaharov_2005@mail.ru. SPIN-code: 6469-6019.

Garev Artem V., MD, Head and Neck Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russia). E-mail: surgeryart@yandex.ru. SPIN-code: 5125-8693.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ РАН, ПРОФЕССОР ГЕОРГИЙ ЦЫРЕНОВИЧ ДАМБАЕВ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



В июне 2017 году исполнилось 75 лет Георгию Цыреновичу Дамбаеву – видному отечественному хирургу, доктору медицинских наук, члену-корреспонденту РАН, профессору, заведующему кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).

Дамбаев Георгий Цыренович родился 18 июня 1942 года в селе Холой Кяхтинского района Бурят-Монгольской АССР. В 1959 г. окончил Большекударинскую среднюю школу и поступил на лечебный факультет Читинского медицинского института. После окончания института с 1965 по 1969 г. работал хирургом и главным врачом участковой больницы пос. Баляга Читинской области. С 1969 по 1971 г. обучался в клинической ординатуре на кафедре общей хирургии Томского медицинского института. С 1971 г. Георгий Цыренович Дамбаев – врач-хирург, с 1973 г. – заведующий хирургическим отделением Петровск-Забайкальской центральной больницы № 1. В 1973 г., будучи практическим врачом, защитил кандидатскую диссертацию на тему «Механо-электрический метод регистрации моторики желудочно-кишечного тракта».

С марта 1976 г. – врач-ординатор клиники общей хирургии, с сентября того же года – ассистент, с 1979 г. – доцент кафедры общей хирургии и за-

ведующий клиникой общей хирургии Томского медицинского института. В эти годы он занимается изучением моторики ЖКТ и ее автономной электростимуляцией, интенсивно изучает изменения тимуса у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией. В 1988 г. после защиты докторской диссертации на тему «Хирургическая коррекция систем и органов у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией» Г.Ц. Дамбаев избран заведующим кафедрой госпитальной хирургии с курсом онкологии Томского медицинского института.

Г.Ц. Дамбаевым осуществлены крупные научные исследования в различных отраслях хирургии на стыке с иммунологией, реконструктивной хирургией, патофизиологией. Под его руководством проведены фундаментальные исследования поведения наноструктурного пористого никелида титана в биологических тканях и доказана возможность широкого его применения в качестве имплантата при различных хирургических операциях. Г.Ц. Дамбаев является одним из организаторов единственного в мире НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы, базирующегося в г. Томске, где на протяжении уже более четверти века ведутся высокотехнологичные разработки по созданию имплантатов с памятью формы. Эти разработки с успехом апробируются и внедряются в клиническую практику лечебных учреждений России, Монголии, Кореи, Великобритании и других стран.

При участии Г.Ц. Дамбаева активно ведутся экспериментальные исследования в области трансплантации печени, почек с использованием сосудистых полубиологических протезов и по формированию устойчивой иммунологической толерантности. В эксперименте и клинике создаются способы лечения с помощью трансплантации клеточных и органных культур на пористых носителях из никелида титана при сахарном диабете, псориазе, иммунодефицитных состояниях, анемиях, бронхиальной астме, циррозе печени, прогрессирующей мышечной дистрофии.

Г.Ц. Дамбаев являлся председателем Общества хирургов Томской области (1998–2015 гг.), членом диссертационного совета при СибГМУ,

Международной академии A-SME (Имплантаты с памятью формы), редакционной коллегии «Сибирского медицинского журнала» и журналов «Имплантаты с памятью формы» и «Вопросы реконструктивной и пластической хирургии». За высокие научные достижения и научно-практические разработки Г.Ц. Дамбаев награжден медалью ВДНХ (1984), золотой медалью на Международной выставке в Брюсселе (2000), медалью «За заслуги перед Отечеством» III степени (2000), медалью «Профессионал России» и орденом Гиппократ (2007), орденом II степени «За профессиональную честь, достоинство и почетную деловую репутацию» (2008). Ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Республики Бурятия» (2003), звание почетного профессора

Монгольского медицинского университета (2006). Г.Ц. Дамбаев – победитель конкурса «Человек года – 2010 в Томской области» в номинации «Лидерство». В 2015 г. он был удостоен звания «Заслуженный деятель науки РФ».

Г.Ц. Дамбаев является автором 604 работ, в том числе 22 монографий, 89 изобретений, руководства по применению имплантатов с памятью формы в медицине на русском и английском языках. Г.Ц. Дамбаев подготовил 35 кандидатов и 14 докторов наук. Ученики Дамбаева Г.Ц. успешно работают в вузах, НИИ, учреждениях здравоохранения Российской Федерации, Германии, Монголии, в странах ближнего зарубежья и продолжают научные исследования.

Коллектив кафедры, друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют юбиляра, желают ему крепкого здоровья на долгие годы и дальнейших успехов в творческой деятельности

К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ЛЮДМИЛЫ ПАВЛОВНЫ НАЗАРЕНКО



1 июня 2017 г. исполнилось 70 лет известному ученому в области медицинской генетики и клиницисту, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу РФ, заместителю директора НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук и руководителю лаборатории наследственной патологии Людмиле Павловне Назаренко.

Людмила Павловна Назаренко в 1971 г. окончила педиатрический факультет Кыргызского государственного медицинского института, два года работала врачом-педиатром, затем – младшим научным сотрудником отделения патологии сердечно-сосудистой системы Кыргызского НИИ охраны материнства и детства АМН СССР. С 1974 по 1977 г. обучалась в аспирантуре Института медицинской генетики АМН СССР (г. Москва). В 1977 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «О проявлении гена муковисцидоза в гомо- и гетерозиготном состоянии».

По окончании аспирантуры Л.П. Назаренко возвратилась в Киргизию, где работала старшим научным сотрудником отдела акушерства Кыргызского НИИ педиатрии и акушерства АМН СССР. При ее

непосредственном участии была организована республиканская медико-генетическая консультация в городе Фрунзе.

В 1982 г. Л.П. Назаренко была приглашена в Томский отдел Института медицинской генетики АМН СССР на должность старшего научного сотрудника лаборатории популяционной генетики. С 1989 г. – руководитель лаборатории наследственной патологии и главный врач генетической клиники института. С 2007 г. – заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ медицинской генетики.

Л.П. Назаренко выполнен важный, имеющий фундаментальное значение цикл работ, касающихся изучения груза наследственной патологии народонаселения Сибири и Дальнего Востока, закономерностей его формирования, организации регионального медико-генетического консультирования. Результаты исследования в отношении населения Томской области были детально проанализированы в докторской диссертации на тему «Отягощенность наследственными болезнями и врожденными пороками развития детей и организация медико-генетической помощи в Томской области» (1998) и монографии (совместно с В.П. Пузыревым) «Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири» (2000).

Л.П. Назаренко – научный руководитель и участник многочисленных экспедиций в регионы Сибири (Якутия, Бурятия, Алтай, Тува, Хакасия). Результаты этих исследований обобщены в коллективных монографиях: «Комплексное клинико-генетическое исследование коренных народностей Западной Сибири» (1987), «Генетико-экологическая оценка состояния здоровья жителей Якутии» (2001), «Генетико-эпидемиологическое исследование населения Тувы» (1990), «Тувинцы: гены, демография, здоровье» (2003). Последние две были удостоены премии и диплома Правительства Республики Тыва (2004).

Еще одно направление научной деятельности Л.П. Назаренко касается проблем экогенетики – исследование влияния комплекса факторов ядерного и химического характера на основные параметры здоровья работников промышленных предприятий

и населения сопредельных территорий. Она – соавтор монографии «Ядернохимическое производство и генетическое здоровье» (2004). При ее научной консультации в г. Северске Томской обл. открыта медико-генетическая консультация как подразделение Северского биофизического центра.

Талантливый и опытный клиницист, врач-генетик Л.П. Назаренко – организатор и многие годы руководитель генетической клиники института, до сих пор остающейся единственной в России и являющейся Федеральным центром по медицинской генетике Минздрава РФ. Благодаря ее инициативе в клинике проводятся высокотехнологичные методы лечения, осуществляется диагностика наследственной патологии, включая дородовую, с использованием современных молекулярно-генетических, цитологических и биохимических методов.

Л.П. Назаренко – автор более 350 научных публикаций, в том числе 6 монографий, 3 учебных и методических пособий для врачей. Под ее руководством защищена 1 докторская и 10 кандидатских диссертаций, ее ученики работают во многих медико-генетических консультациях России.

Л.П. Назаренко ведет большую педагогическую и общественную работу. Она профессор кафедры медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета, главный специалист-генетик департамента здравоохранения Томской области, член диссертационного совета по специальности «генетика», член Российского общества медицинских генетиков и Европейского общества генетики человека, член редакционного Совета научно-практического журнала «Медицинская генетика».

Редакция «Сибирского онкологического журнала» сердечно поздравляет Людмилу Павловну Назаренко с юбилеем и желает ей крепкого здоровья и дальнейших успехов в работе