

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 18.12.2017 г.
Формат 60x84^{1/8}.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 15,0; усл. печ. л. 14,0; уч.-изд. л. 14,5.
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, № 6 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)

The Founder of the journal is
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

The journal was founded in 2002

Subscription index in the Rospechat'
Agency catalogue is 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/
elibrary.ru/;
www.rosoncweb.ru/library/journals/sib_oncology/

The journal was registered by the Federal Service
for Supervision of Communications, Information
Technology and Mass Media
Registration certificate PI № 77-14937 dated March
20, 2003

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

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

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



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

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

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

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONKOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 16, № 6 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. Cherdyntseva, 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. Inyanitov, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)
L.A. Kolomiets, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
I.V. Kondakova, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Litviakov, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
S.A. Nekrylov, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Novikov, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
I.N. Odintsova, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
V.M. Perelmuter, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
E.M. Slonimskaya, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
Zh.A. Startseva, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
S.A. Tuzikov, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
V.V. Udut, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the
Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
I.G. Frolova, MD, PhD, Professor (Tomsk, Russia)
O.V. Cheremisina, MD, PhD, DSc (Tomsk, Russia)
E.R. Chernykh, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian
Academy of Sciences, Professor (Novosibirsk, Russia)
S. Iyer, Professor (India)
M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)
V. Kesic, MD, PhD, Professor (Croatia)
Yu.G. Kzhyshkovska, Professor (Germany)
T. Kondo, Professor (Japan)
G. Margolin, Professor (Sweden)
L. Ungar, MD, Professor (Hungary)
M. Freidin, PhD (UK)
Cheung Tak-Hong, MBBS, MD (Hong-Kong, China)
J. Shah, MS MD, F.A.C.S. (USA)
A.Yu, MD, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Агинова В.В., Ключникова И.А., Дьякова С.А., Дмитриева А.И., Калинин Т.А.</i> Таксономическая структура бактериальных инфекций мочевых путей у онкологических больных	5
<i>Дорошенко А.В., Слонимская Е.М., Старцева Ж.А., Лисин В.А., Гарбуков Е.Ю., Тарабановская Н.А., Кокорина Ю.Л., Литвяков Н.В.</i> Десятилетние результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии	11
<i>Раджапова М.У., Гулидов И.А., Северюков Ф.Е., Гордон К.Б., Семенов А.В.</i> Краткосрочные результаты химиолучевой терапии больных раком слизистой оболочки ротоглотки с использованием ускоренного гипофракционирования дозы облучения	18
<i>Авдеев С.В., Афанасьев С.Г., Фальтин В.В., Шалыгина К.В., Гердт Л.В.</i> Стресс-ответ при радикальных операциях по поводу рака желудка	25
<i>Котиев Х.Б., Городнова Т.В., Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Манихас Г.М., Лисянская А.С., Саломатов Р.П., Шушания М.С., Бороденко М.В., Роман Л.Д., Михайлюк Г.И., Михеева О.Н., Григорьева Т.Г., Берлев И.В., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П.</i> Клинико-морфологические особенности наследственного рака яичника	31

ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Жидкова Е.М., Кузин К.А., Тилова Л.Р., Савинкова А.В., Борисова О.И., Лаврова М.Д., Максимова В.П., Кирсанов К.И., Якубовская М.Г., Лесовая Е.А.</i> Сравнительный анализ биологических эффектов селективного агониста глюкокортикоидного рецептора CPDA на клеточные линии рака молочной железы различных молекулярных подтипов	41
<i>Литвяков Н.В., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Дерюшева И.В., Казанцева П.В., Митрофанова И.В., Фролова И.Г., Булдаков М.А., Слонимская Е.М., Чойнзонов Е.Л., Кжышковская Ю.Г., Чердынцева Н.В.</i> Экспрессия макрофаг-ассоциированных генов в опухоли молочной железы: связь с опухолевой прогрессией	47

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Фролова И.Г., Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Черемисина О.В., Гольдберг А.В.</i> Радионуклидные методы исследования в диагностике рака гортани и гортаноглотки	57
<i>Пустынский И.Н., Таболинская Т.Д., Ткачев С.И., Алиева С.Б., Азизян Р.И., Кива Е.В., Егорова А.В., Петерсон С.Б.</i> Лечение больных с местнораспространенными рецидивами рака кожи лица крио-лучевым методом	67

ОБЗОРЫ

<i>Любченко Л.Н., Филиппова М.Г., Мехтиева Н.И., Шендрикова Т.А., Семьянихина А.В., Снеговой А.В.</i> CYP2D6-генотипирование в оценке эффективности терапии тамоксифеном у больных гормоночувствительным раком молочной железы	73
<i>Рачковский К.В., Вторушин С.В., Степанов И.В., Наумов С.С., Завьялова М.В., Афанасьев С.Г.</i> Роль процессов аутофагии и ангиогенеза при колоректальном раке	86

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Ольшанская А.С., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Трунева О.Ю., Козина Е.В., Ланин С.Н., Ильенков С.С., Дыхно Ю.А.</i> Дифференциальная диагностика ретикулярной астроцитарной гамарты с другими новообразованиями сетчатки: клинический случай	93
<i>Емельянова Г.С., Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Коломейцева А.А., Кузнецова А.А., Кузьминов А.Е., Феденко А.А.</i> Перспективы использования бевацизумаба при НЭО. Клинический случай	100
<i>Шефер Н.А., Круглов В.Г., Кондауров А.Г., Ена И.И.</i> Случай одномоментной операции при лейомиосаркоме забрюшинного пространства и солитарном метастазе в легкое	105

ЮБИЛЕИ

Профессору Александру Фёдоровичу Лазареву – 70 лет	108
Содержание «Сибирского онкологического журнала» за 2017 год	110
Список авторов статей, опубликованных в 2017 году	114

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Aginova V.V., Klyuchnikova I.A., Dyakova S.A., Dmitrieva A.I., Kalinchuk T.A.</i> Hospital-acquired urinary tract infections in cancer patients	5
<i>Doroshenko A.V., Slonimskaya E.M., Startseva Zh.A., Lisin V.A., Garbukov Ye.Yu., Tarabanovskaya N.A., Kokorina Yu.L., Litviakov N.V.</i> Ten-year outcomes after breast-conserving surgery with intraoperative radiotherapy for breast cancer	11
<i>Radzhapova M.U., Gulidov I.A., Sevryukov F.E., Gordon K.B., Semenov A.V.</i> Short-term outcomes of chemoradiotherapy using accelerated hypofractionation for the treatment of cancer of the oropharyngeal mucosa	18
<i>Avdeev S.V., Afanasyev S.G., Faltin V.V., Shalygina K.V., Gerdt L.V.</i> Stress-response to radical surgeries for gastric cancer	25
<i>Kotiv K.B., Gorodnova T.V., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Manichas G.M., Lisyanskaya A.S., Salomatov R.P., Shushaniia M.S., Borodenko M.V., Roman L.D., Mikhailiuk G.I., Mikheeva O.N., Grigorieva T.G., Berlev I.V., Imyaninov E.N., Sokolenko A.P.</i> Clinical and morphological features of hereditary ovarian cancer	31

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES

<i>Zhidkova E.M., Kuzin K.A., Tilova L.R., Savinkova A.V., Borisova O.I., Lavrova M.D., Maximova V.P., Kirsanov K.I., Yakubovskaya M.G., Lesovaya E.A.</i> Comparative analysis of biological effects of selective activator of the glucocorticoid receptor cpda on different subtypes of breast cancer cell lines	41
<i>Litviakov N.V., Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Deryusheva I.V., Kazantseva P.V., Mitrofanova I.V., Frolova I.G., Buldakov M.A., Slonimskaya E.M., Choinzonov E.L., Kzhyshkovska Yu.G., Cherdyntseva N.V.</i> Expression of macrophage-associated genes in breast tumors: relation to tumor progression	47

PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Medvedeva A.A., Chernov V.I., Zeltchan R.V., Sinilkin I.G., Frolova I.G., Chizevskaya S.V., Choyazonov E.L., Cheremisina O.V., Goldberg A.V.</i> Nuclear medicine imaging in the detection of locally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer	57
<i>Pustynskiy I.N., Tabolinovskaya T.D., Tkachev S.I., Alieva S.B., Azizian R.I., Kiva E.V., Egorova A.V., Peterson S.B.</i> Cryo-radiotherapy for local lyadvanced recurrent skin cancer of the face	67

REVIEWS

<i>Lyubchenko L.N., Filippova M.G., Mekhtieva N.I., Shendrikova T.A., Semaynikhina A.V., Snegovoy A.V.</i> CYP2D6-genotyping in the assessment of the effectiveness of therapy with tamoxifen in patients with advanced hormone receptor-positive breast cancer	73
<i>Rachkovsky K.V., Vtorushin S.V., Stepanov I.V., Naumov S.S., Zavyalova M.V., Afanasyev S.G.</i> The role of autophagy and angiogenesis in colorectal cancer	86

CASE REPORTS

<i>Olshanskaya A.S., Shnayder N.A., Dmitrienko D.V., Truneva O.Yu., Kozina E.V., Lanin S.N., Ilyenkov S.S., Dykhno Yu.A.</i> Differentiation of retinal astrocytic hamartoma from other retinal neoplasms: a case report	93
<i>Emelianova G.S., Orel N.F., Gorbunova V.A., Kolomeytseva A.A., Kuznetsova A.A., Kuzminov A.E., Fedenko A.A.</i> Perspectives on use of bevacizumab in patients with neuroendocrine tumors. case report	100
<i>Shefer N.A., Kruglov V.G., Kondaurov A.G., Ena I.I.</i> Operations for retroperitoneal leiomyosarcoma and solitary pulmonary metastases: a case report	105

ANNIVERSANES

70-th anniversary prof. A.F. Lasarev	108
The contents of Siberian Journal of Oncology for 2017	110

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-5-10
УДК: 616-006-06:616.61/62-022-08

Для цитирования: Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Агинова В.В., Ключникова И.А., Дьякова С.А., Дмитриева А.И., Калинин Т.А. Таксономическая структура бактериальных инфекций мочевых путей у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 5–10. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-5-10.

For citation: Dmitrieva N.V., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Aginova V.V., Klyuchnikova I.A., Dyakova S.A., Dmitrieva A.I., Kalinchuk T.A. Hospital-acquired urinary tract infections in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 5–10. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-5-10.

ТАКСОНОМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Н.В. Дмитриева¹, И.Н. Петухова¹, З.В. Григорьевская¹, Н.С. Багирова¹,
И.В. Терещенко¹, В.В. Агинова^{1,2}, И.А. Ключникова¹, С.А. Дьякова¹,
А.И. Дмитриева¹, Т.А. Калинин¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия¹
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru¹
ГБПОУ МЗ «Медицинский колледж № 1», г. Москва, Россия²
127206, Москва, Чуксин тупик, 6. E-mail: avkn@mail.ru²

Аннотация

Введение. Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных бактериальных инфекций. В мире ежегодно ИМП регистрируются у 150 млн человек, а затраты на лечение этих инфекций только в США составляют примерно 3,5 млрд долларов в год. ИМП у онкологических больных развиваются чаще и протекают тяжелее, чем у пациентов общего профиля. Особенно если этиологическим агентом инфекции являются нозокомиальные патогены. **Материал и методы.** Проанализирована этиология инфекций мочевыводящих путей у онкологических пациентов в период их пребывания в стационаре. **Результаты.** Представленные данные касаются наиболее проблемных с точки зрения антибиотикотерапии, резистентных микроорганизмов группы *ESKAPE* (энтерококки, золотистый стафилококк, кишечные палочки, клебсиеллы синегнойные палочки, ацинетобактерии). Даны сравнительные данные по чувствительности к различным антибиотикам и рекомендации по лечению, направленные на уменьшение селективного давления определенных групп антибиотиков, в частности карбапенемов.

Ключевые слова: онкологические больные, инфекции мочевыводящих путей, нозокомиальные патогены, *ESKAPE*, лечение инфекций, антибиотики.

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных бактериальных инфекций. В мире ежегодно ИМП регистрируются у 150 млн человек, а затраты на лечение этих инфекций только в США составляют примерно 3,5 млрд долларов в год [1]. У онкологических пациентов ИМП являются важной проблемой, так как этот контингент составляет особую группу больных. Инфекционные осложнения развиваются у них чаще и протекают тяжелее, чем у пациентов общего профиля. Особенно если этиологическим агентом инфекции являются госпитальные патогены [2]. Рецидивирующее течение ИМП приводит к частому

применению антимикробных препаратов, а это, в свою очередь, способствует селекции резистентности микроорганизмов. Этиологическим агентом ИМП могут быть грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, а также ряд грибковых патогенов. Наиболее распространенным возбудителем при неосложненных ИМП является уropathogenic *Escherichia coli*, которая составляет 65–75 % от всех выделенных возбудителей ИМП. Также при неосложненных ИМП выделяются *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus spp*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Candida spp* [3–6]. Но-

зокомиальные ИМП относятся к осложненным инфекциям. Среди возбудителей нозокомиальных ИМП распространены бактерии группы *ESKAPE*: *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp*, *Escherichia coli* и т. д.). Наиболее проблемными в отношении терапии являются *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [7–9]. Эти грамотрицательные микроорганизмы являются продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС, ESBL) и карбапенемаз. Среди грамположительных микроорганизмов наиболее значимыми являются ванкомицин- и линезолид-резистентные штаммы *Enterococcus faecalis* и *faecium* (VRE, LRE); метициллин-, ванкомицин- и линезолид-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA, VRSA, LRSA). Особенно настораживает появление линезолид-резистентных штаммов энтерококков и стафилококков. Микроорганизмы группы *ESKAPE*, как правило, обладают высокой резистентностью, а частота их выделения и профиль резистентности зависят от локальной эпидемиологической ситуации в каждом лечебном учреждении и отделении [3–6, 10].

Цель исследования – анализ таксономической структуры и определение антибиотикорезистентности возбудителей госпитальных ИМП у онкологических больных.

Материал и методы

Исследованы 479 штаммов микроорганизмов группы *ESKAPE*, выделенные в течение 12 мес (с июня 2016 г.) из мочи 463 онкологических больных с нозокомиальными ИМП. Повторные выделения одного и того же микроорганизма были исключены из анализа. У 16 (3,5 %) пациентов микроорганизмы высевались в виде ассоциаций. Распределение больных по полу: 301 (65,0 %) мужчина и 162 (35 %) – женщины. Средний возраст пациентов составил 56,2 года (19–86 лет). Основное лечение по поводу опухолей желудочно-кишечного тракта получали 177 (38,2 %) пациентов, мочевыводящих путей – 124 (26,8 %), женских половых органов – 64 (13,8 %), легкого – 57 (12,3 %), по поводу прочих новообразований – 41 (8,9 %) больной.

Возникшие ИМП были ассоциированы с длительно стоящими уретральными катетерами у 295 (63,7 %), с нефростомами – у 36 (7,8 %) пациентов, у 132 (28,5 %) больных инфекции возникли в отсутствие катетеров. В 81 (17,5 %) случае ИМП были диагностированы до операции; в 342 (73,8 %) – в послеоперационном периоде, из них у 266 (57,5 %) пациентов инфекция мочевыводящих путей была диагностирована во время нахождения в отделении реанимации; 40 (8,7 %) больным оперативное вмешательство не проводилось.

Идентификация возбудителей проводилась на масс-спектрометре (MALDI TOF), антибио-

тикограмма была получена с использованием микробиологических анализаторов WalkAway и VITEK-2. Предварительный скрининг мочи проводили на анализаторе мочи SYSMEX: при обнаружении повышенного количества грибов, бактерий или лейкоцитов анализ мочи подлежал дальнейшему бактериологическому исследованию. Статистическая обработка проводилась по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Мы проанализировали 479 штаммов группы *ESKAPE*, выделенных при ИМП у онкологических больных. Золотистые стафилококки не были выявлены, 10 % проанализированных штаммов составили энтерококки – грамотрицательные микроорганизмы. Чаще всего из всех бактерий группы *ESKAPE* выделяли *E. coli* и *K. pneumoniae*: 206 (43,6 %) и 188 (39,2 %) штаммов соответственно. Остальные бактерии этой группы выделялись реже и составляли от 2 до 9 % ($p > 0,0001$) (табл. 1, 2).

При анализе антибиотикограммы штаммы *A. baumannii* были в 100 % случаев резистентны ко всем тестовым антибиотикам, за исключением имипенем/циластатин, к которому устойчивы были 89 % штаммов (табл. 1). *K. pneumoniae* также отличалась высокой устойчивостью к антибиотикам. Количество чувствительных штаммов не превышало 57 % и было наибольшим для меропенема (57 %) в сравнении с имипенемом/циластатином и пиперациллином/тазобактамом (42 % каждый) ($p < 0,01$). Таким образом, возможно применение пиперациллина/тазобактама для лечения инфекций, вызванных *K. pneumoniae* (в том числе БЛРС-продуцентами). Это позволит уменьшить использование карбапенемов, активное применение которых в клинике ведет к формированию карбапенем-резистентных штаммов (Кар-Р). В нашем исследовании количество Кар-Р штаммов составило почти 100 % для *A. baumannii* и 43–58 % для *K. pneumoniae* (табл. 1, 2).

Синегнойные палочки оказались достаточно чувствительными к большинству антибиотиков: число штаммов, чувствительных к антибиотикам бета-лактамной группы, составило 50–75 %. При этом количество Кар-Р штаммов варьировало от 25 до 50 % (к меропенему и имипенему/циластатину соответственно), хотя разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Количество чувствительных штаммов к антибиотикам других групп составило 50–71 %. При этом количество штаммов, чувствительных к ципрофлоксацину, составило 71 %, в то время как к левофлоксацину – 50 %, различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

Среди кишечных палочек, часто вызывающих инфекции мочевых путей, количество БЛРС-продуцентов составило 30 %, количество Кар-Р-продуцентов не превышало 8 %. При этом сохраняется высокая чувствительность к пипе-

Таблица 1

Количество грамотрицательных штаммов, чувствительных к бета-лактамам антибиотикам

Штаммы (n=431)	А/С	П/Т	ЦФЗ	ЦТК	ЦТЗ	ЦФП	МЕР	ИМИ
<i>A. Baumannii</i> (n=9)	0 %	0 %		0 %	0 %	0 %	0 %	11 %
<i>E. coli</i> (n=206), продуценты БЛРС – 30 %	35 %	92 %	44 %	0 %	46 %	46 %	92 %	93 %
<i>K. pneumonia</i> (n=188), продуценты БЛРС – 85 %	23 %	42 %	12 %	15 %	15 %	19 %	57 %	42 %
<i>P. aeruginosa</i> (n=28)		71 %			68 %	64 %	75 %	50 %

Примечание: А/С – ампициллин/сульбактам, П/Т – пиперациллин/тазобактам, ЦФЗ – цефазолин, ЦТК – цефтриаксон, ЦТЗ – цефтазидим, ЦФП – цефепим, МЕР – меропенем, ИМИ – имипенем.

Таблица 2

Количество грамотрицательных штаммов, чувствительных к прочим группам антибиотиков

Штаммы (n=253)	АМК	ТОБ	ЦИП	ЛЕВ	ТЕТ	Т/С
<i>A. Baumannii</i> (n=9)	0 %	75 %	0 %		0 %	0 %
<i>E. coli</i> (n=206), продуценты БЛРС – 30 %	35 %	71 %	92 %	84 %	0 %	87 %
<i>K. pneumonia</i> (n=188), продуценты БЛРС – 85 %	23 %	25 %	42 %	12 %	15 %	15 %
<i>P. aeruginosa</i> (n=28)		64 %	71 %	50 %		68 %

Примечание: АМК – амикацин, ТОБ – тобрамицин, ЦИП – ципрофлоксацин, ЛЕВ – левофлоксацин, ТЕТ – тетрациклин, Т/С – триметоприм/сульфаметоксазол (Бисептол).

Таблица 3

Количество грамположительных штаммов, чувствительных к антибиотикам

Штаммы (n=48)	АМ	ЦИП	ДАП	ЛЕВ	ЛНЗ	ВАН
<i>E. faecium</i> (n=9)	11 %	0 %	0 %	11 %	100 %	78 %
<i>E. faecalis</i> (n=39)	95 %	32 %	95 %	34 %	95 %	97 %

Примечание: АМ – ампициллин, ЦИП – ципрофлоксацин, ДАП – даптомицин, ЛЕВ – левофлоксацин, ЛНЗ – линезолид, ВАН – ванкомицин.

рациллину/тазобактаму и обоим карбапенемам (число чувствительных штаммов – 92–93 %). Полученные данные позволяют использовать пиперациллин/тазобактам для лечения инфекций, вызванных БЛРС-продуцентами, с целью отсрочки назначения и уменьшения общего использования карбапенемов в клинике. Среди прочих антибиотиков сохраняется высокая активность фторхинолонов и бисептола (число чувствительных штаммов к фторхинолонам составило 84–92 %, к бисептолу – 87 %). При сравнении активности аминогликозидов количество чувствительных штаммов *E. coli* к амикацину было значимо ниже, чем к тобрамицину ($p < 0,0001$) и большинству других антибиотиков (табл. 1, 2).

E. faecium (в отличие от *E. faecalis*) характеризовался множественной и высокой резистентностью к большинству антибиотиков: 95 % штаммов *E. faecalis* были чувствительны к ампициллину, в то время как *E. faecium* были чувствительны лишь в 11 % случаев ($p < 0,0001$). Количество ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) составило 22 % среди *E. faecium* и 3 % среди *E. faecalis* ($p > 0,05$).

Все штаммы *E. faecium* были резистентны к даптомицину, в то время как число резистентных к нему штаммов *E. faecalis* составило только 5 %. Особо настораживает появление линезолид-резистентных штаммов (*LRE*), число которых для *E. faecalis* составило 5 % (табл. 3). В отношении *E. faecium* таковых не выявлено.

Нами были проанализированы бактерии группы *ESKAPE*, выделенные при мочевых инфекциях от онкологических больных, которые являются наиболее «проблемными» как в нашей стране, так и практически во всем мире. Из них грамотрицательными микроорганизмами были представлены 90 %. Наиболее часто встречались кишечные палочки и *K. pneumoniae*, которые составили 43,6 и 39,2 % соответственно. Остальные грамотрицательные бактерии выделялись в значительно меньшем количестве (2–9 %). Золотистые стафилококки выделены не были. Выделенные микроорганизмы обладали высокой резистентностью к антибиотикам. Так, количество БЛРС-продуцентов для клебсиелл составило 85 %, для кишечной палочки – 30 %, для синегнойной

палочки – 32 %, что требует ограничения использования цефалоспоринов 3–4 поколений, способствующих выработке БЛРС. Частое использование антибиотиков группы карбапенемов (меропенем, имипенем и др.) при инфекциях, вызванных БЛРС-продуцентами, приводит к появлению и нарастанию числа Кар-Р штаммов среди грамотрицательных микроорганизмов. Так, количество Кар-Р штаммов среди кишечных палочек составило 8 %, среди клебсиелл, ацинетобактеров и синегнойных палочек – 43–58 %, 89–100 % и 50–25 % (меропенем и имипенем) соответственно. Это свидетельствует о необходимости использования альтернативных препаратов для лечения ИМП, вызванных продуцирующими БЛРС микроорганизмами. Количество грамположительных штаммов, в основном энтерококков, было невелико. Почти

все штаммы *E. faecalis* были чувствительны к ампициллину, который следует использовать для лечения инфекций, вызванных этим микроорганизмом. Нерациональное использование ванкомицина или линезолида приводит к появлению *VRE* и *LRE*, количество которых в нашем исследовании, соответственно, составило для *E. faecium* и *E. faecalis* 22 и 3 % (*VRE*), 0 и 5 % (*LRE*). Среди *E. faecium* нами не было выделено штаммов, чувствительных к даптомицину, в то время как *E. faecalis* в 95 % случаев были к нему чувствительны. То есть даптомицин не должен использоваться в эмпирической терапии ИМП не только в силу отсутствия зарегистрированных показаний, но также из-за вариабельной чувствительности энтерококковых инфекций и отсутствия активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015 May; 13 (5): 269–84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
2. Григорьевская З.В. Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в онкологической клинике [дис... докт. мед. наук]. [Москва]; 2015. 252.
3. Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Дмитриева Н.В. Раневые инфекции в онкоурологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2014; 5: 60–6.
4. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Инфекции мочевыводящих путей у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2014; 3: 160–16.
5. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Терапия инфекций мочевыводящих путей на фоне онкоурологических заболеваний. *Онкоурология. Фармакотерапия без ошибок (руководство для врачей).* М., 2014. С. 469–498.

6. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Антимикробная терапия внутрибольничных инфекций. М.: АБВ-Пресс С, 2015. С. 294–303.
7. Arias C.A., Murray B.E. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Mar 16; 10 (4): 266–78. doi: 10.1038/nrmicro2761.
8. Kostakioti M., Hultgren S.J., Hadjifrangiskou M. Molecular blueprint of uropathogenic *Escherichia coli* virulence provides clues toward the development of anti-virulence therapeutics. *Virulence.* 2012 Nov 15; 3 (7): 592–4. doi: 10.4161/viru.22364.
9. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014 Mar; 28 (1): 1–13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
10. Lo E., Nicolle L.E., Coffin S.E., Gould C., Maragakis L.L., Meddings J., Peques D.A., Pettis A.M., Saint S., Yokoe D.S. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Sep; 35 Suppl 2: S32–47.

Поступила 7.06.17
Принята в печать 3.07.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 8217-2448.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-код: 1265-2875.

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-код: 4416-5191.

Багирова Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: nbagirova@mail.ru. SPIN-код: 3189-8188.

Терещенко Инна Васильевна, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: in.ter68@inbox.ru. SPIN-код: 3185-9586.

Агинова Виктория Викторовна, преподаватель профессионального модуля «Проведение лабораторных микробиологических и иммунологических исследований», Медицинский колледж № 1; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: avkn@mail.ru.

Ключникова Ирина Александровна, врач-бактериолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: dr.ryabova@yandex.ru. SPIN-код: 6391-3737.

Дьякова Светлана Андреевна, врач-микробиолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: dyacova_bact@mail.ru.

Дмитриева Анна Игоревна, технолог-лаборант лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: dmitriewaanna@gmail.com.

Калинчук Татьяна Алексеевна, врач-микробиолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: kalinchuk@mail.ru.

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

HOSPITAL-ACQUIRED URINARY TRACT INFECTIONS IN CANCER PATIENTS

N.V. Dmitrieva¹, I.N. Petukhova¹, Z.V. Grigorievskaya¹, N.S. Bagirova¹,
I.V. Tereshchenko¹, V.V. Aginova^{1,2}, I.A. Klyuchnikova¹, S.A. Dyakova¹,
A.I. Dmitrieva¹, T.A. Kalinchuk¹

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia¹
23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru¹
Medical College №1, Moscow, Russia²
6, Chuksin tupik, 127206-Moscow, Russia. E-mail: avkn@mail.ru²

Abstract

Introduction. Urinary tract infections are among the most frequently seen bacterial infections. Worldwide, about 150 million people are diagnosed with urinary tract infections each year, costing the global economy in excess of 3.5 billion US dollars. Urinary tract infections occur more frequently and exhibit more severe symptoms in cancer patients than in patients with other diseases. **Material and methods.** The paper analyzes the etiology of urinary tract infections in cancer patients during their stay in the hospital. **Results.** The presented data concern antibiotic-resistant ESKAPE pathogens (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* species). Comparative data on the sensitivity to different antibiotics were shown. Recommendations for treatment aimed at reducing the selective pressure of certain groups of antibiotics, in particular carbapenems, were given.

Key words: cancer patients, urinary tract infections, hospital-acquired infections, ESKAPE, treatment of infections, antibiotics.

REFERENCES

1. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015 May; 13 (5): 269–84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
2. Grigorievskaya Z.V. The strategy of treatment of nosocomial infections caused by resistant microorganisms in the oncology clinic [doctoral thesis]. [Moscow]; 2015. 252. [in Russian]
3. Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Dmitrieva N.V. Wound infections in urologic oncology. *Siberian Journal of Oncology.* 2014; 5: 60–6. [in Russian]
4. Petukhova I.N., Dmitrieva N.V. Urinary tract infections in cancer patients. *Malignant Tumors.* 2014; (3): 160–16. [in Russian]
5. Petukhova I.N., Dmitrieva N.V. Therapy for urinary tract infections. *Urologic Oncology.* Moscow, 2014. 469–498. [in Russian]
6. Petukhova I.N., Dmitrieva N.V. Antibicrobial Therapy of Hospital-Acquired Infections. Moscow: ABV Press, 2015. P. 294–303. [in Russian]
7. Arias C.A., Murray B.E. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Mar 16; 10 (4): 266–78. doi: 10.1038/nrmicro2761.
8. Kostakioti M., Hultgren S.J., Hadjifrangiskou M. Molecular blueprint of uropathogenic *Escherichia coli* virulence provides clues toward the development of anti-virulence therapeutics. *Virulence.* 2012 Nov 15; 3 (7): 592–4. doi: 10.4161/viru.22364.
9. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014 Mar; 28 (1): 1–13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
10. Lo E., Nicolle L.E., Coffin S.E., Gould C., Maragakis L.L., Meddings J., Peques D.A., Pettis A.M., Saint S., Yokoe D.S. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Sep; 35 Suppl 2: S32–47. Received 7.06.17
Accepted 3.07.17

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Dmitrieva, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-code: 8217-2448.

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-code: 1265-2878.

Zlata V. Grigorievskaya, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-code: 4416-5191.

Natalia S. Bagirova, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: nbagirova@mail.ru. SPIN-code: 3189-8188.

Inna V. Tereshchenko, Research Fellow, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: in.ter68@inbox.ru. SPIN-code: 3185-9586.

Viktoria V. Aginova, MD, Lecturer, Medical college № 1; N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: avkn@mail.ru.

Irina A. Klyuchnikova, MD, Physician-Bacteriologist, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: dr.ryabova@yandex.ru. SPIN-code: 6391-3737.

Svetlana A. Dyakova, MD, Physician-Microbiologist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: dyacova_bact@mail.ru.

Anna I. Dmitrieva, Laboratory Assistant, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: dmitriewaanna@gmail.com.

Tatiana A. Kalinchuk, MD, Physician-Microbiologist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: kalinchuk@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Дорошенко А.В., Слонимская Е.М., Старцева Ж.А., Лисин В.А., Гарбуков Е.Ю., Тарабановская Н.А., Кокорина Ю.Л., Литвяков Н.В. Десятилетние результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 11–17. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-11-17.

For citation: Doroshenko A.V., Slonimskaya E.M., Startseva Zh.A., Lisin V.A., Garbukov Ye. Yu., Tarabanovskaya N.A., Kokorina Yu.L., Litviakov N.V. Ten-year outcomes after breast-conserving surgery with intraoperative radiotherapy for breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 11–17. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-11-17.

ДЕСЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Дорошенко¹, Е.М. Слонимская^{1,2}, Ж.А. Старцева¹, В.А. Лисин¹,
Е.Ю. Гарбуков¹, Н.А. Тарабановская¹, Ю.Л. Кокорина¹, Н.В. Литвяков¹

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

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: doroshenko@sibmail.com¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: slonimskaya@rambler.ru²

Аннотация

Целью исследования является анализ десятилетних результатов органосохраняющего лечения с применением электронной интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) и дистанционной гамма-терапии (ДГТ) у больных раком молочной железы (РМЖ). **Материал и методы.** В исследование включено 905 больных РМЖ Т1–2N0–1M0 после комбинированного лечения с органосохраняющими операциями. В I группе (n=746) проводилась ИОЛТ в однократной дозе 10 Гр (24,8 Гр по изозффекту) с последующей адъювантной ДГТ на молочную железу в стандартном режиме, средняя величина – СОД $46 \pm 8,1$ Гр, курсовая доза на область ложа удаленной опухоли – 60 изогр (100 усл. ед. ВДФ). Во II (контрольной) группе (n=159) проводилась ДГТ на оставшуюся молочную железу в СОД 40–44 Гр и электронная терапия на область послеоперационного рубца: РОД 3,0–4,0 Гр, 3 фракции в нед, СОД 15–18 изогр, курсовая доза – 58 изогр. **Результаты.** Лучевые реакции I степени по шкале RTOG/EORTC в I группе отмечались у 413 (55,3 %), во II группе – у 71 (44,6 %) больной (p=0,2); II степени – в 76 (10,1%) и 43 (27 %) случаях (p=0,0002); III степени – у 18 (2,4 %) и 9 (5,7 %) больных соответственно (p=0,1). Поздние лучевые повреждения I и II степени наблюдались преимущественно в группе контроля в виде пигментации кожи и лёгкой индукции подкожной клетчатки. Местные рецидивы диагностированы в I группе у 11 (1,47 %), во II (контроль) группе – у 14 (8,8 %) больных. Десятилетняя безрецидивная выживаемость составила в I группе $97,3 \pm 1,08$ %, в группе контроля – в $88,96 \pm 2,8$ % (p<0,05). Показатели безметастатической выживаемости составили: $94,4 \pm 2,7$ и $90,46 \pm 1,4$ % соответственно (p<0,05). **Заключение.** У больных РМЖ Т1–2N0–1M0, получавших ИОЛТ и ДГТ в сочетании с органосохраняющими операциями, наблюдались значимо более высокие показатели безрецидивной и безметастатической выживаемости, при умеренной частоте ранних и поздних лучевых реакций.

Ключевые слова: рак молочной железы, комбинированное лечение, интраоперационная лучевая терапия, органосохраняющие операции.

Рак молочной железы (РМЖ) устойчиво занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения как в мире, так и в России. В России отмечается ежегодный прирост больных, у которых злокачественные новообразования в молочной железе выявляются на ранних стадиях заболевания. В 1993 г. удельный вес пациенток с I–II стадиями РМЖ составлял 57,6 %, в 2013 г. –

66,7 % [1], что позволяет увеличить количество органосохраняющих операций, обеспечивая при этом высокое качество жизни [2]. Изначально главной проблемой органосохраняющего лечения был более высокий риск развития местных рецидивов (8–39 %) по сравнению с радикальной мастэктомией (1–12 %). Известно, что проведение адъювантной лучевой терапии (АЛТ) позволяет существенно снизить частоту рецидивирования

после органосохраняющих операций, что подтверждено данными большого числа публикаций. По данным В. Fisher et al. [3], послеоперационная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) позволяет в 3 раза уменьшить риск местных рецидивов при органосохраняющих операциях. Результаты оказались сопоставимы с выполнением радикальной мастэктомии. Метаанализ 17 рандомизированных исследований, который включал более 10 тыс. больных РМЖ после органосохраняющих операций за 10-летний период наблюдения, показал, что в группе пациенток, которым не проводилась дистанционная лучевая терапия на область молочной железы, местные рецидивы возникли в 25 %, в то время как при ДЛТ – в 8 % случаев [4].

Рецидивы рака молочной железы преимущественно выявляются в области послеоперационного рубца – в 44–86 % наблюдений и значительно реже в других квадрантах [5]. Это обусловлено тем, что самая высокая плотность опухолевых клеток (до 90 %) определяется на расстоянии до 4 см вокруг макроскопически определяемого узла [6], что определяет необходимость усиления локального воздействия на ложе удалённой опухоли. В исследовании EORTC 22881–10882 было показано значимое снижение частоты местных рецидивов при применении буста 16 Гр на область послеоперационного рубца дополнительно к ДЛТ всей молочной железы в дозе 50 Гр – 6,2 % против 10,2 % соответственно [7].

Несмотря на доказанную эффективность АЛТ при органосохраняющем лечении больных раком молочной железы, её проведение в ряде случаев может сопровождаться развитием осложнений со стороны здоровых органов и тканей. Наблюдается гиперпигментация и атрофия кожи, нередко в зоне облучения развивается фиброз, что позднее вызывает деформацию органа и ухудшение эстетических результатов лечения [8]. Со стороны легких возникают пульмониты, фиброз, приводящие к нарушению функции дыхания [9]. Было отмечено увеличение частоты рака легких после проведения дистанционной лучевой терапии на область оставшейся молочной железы [10]. Имеются сообщения о влиянии облучения на сердце, что приводит к повышению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Именно эти обстоятельства определяют целесообразность поиска новых, более эффективных и безопасных методов локального воздействия, одним из которых является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ).

Очевидным преимуществом ИОЛТ является то, что во время хирургического вмешательства источник излучения можно подвести непосредственно к ложу опухоли, вследствие чего удаётся избежать воздействия облучения на кожу, подкожную клетчатку и, соответственно, уменьшить риск развития фиброза, а также сохранить косметический результат [12]. Кроме этого, ИОЛТ позволяет несколько сократить сроки проведения АЛТ.

Для проведения ИОЛТ используют как энергию электронов [13], так и рентгеновское излучение в дозах 50–200 кВ [14]. В некоторых исследовательских центрах ИОЛТ применяют в качестве единственного способа облучения при органосохраняющих операциях. Считается, что доза облучения 21 Гр (фотонэквивалентная доза – 60 Гр) является достаточной для осуществления местного контроля и не сопровождается развитием серьезных послеоперационных осложнений. Однако в исследовании TARGIT-A, в котором лучевая терапия проводилась только интраоперационно, частота рецидивов оказалась почти в 3 раза выше по сравнению с больными, получавшими традиционный курс лучевой терапии – 3,3 и 1,3 % соответственно ($p=0,042$) [14]. При этом исследователи отмечают, что частота развития фиброза в области послеоперационного рубца может достигать 53 % [15]. Несмотря на большой мировой опыт по использованию этого метода, единой точки зрения в отношении определения показаний, выбора вида и дозы интраоперационной лучевой терапии, возможности ее сочетания с ДЛТ, оценки характера осложнений до настоящего времени нет [16, 17]. В НИИ онкологии Томского НИМЦ накоплен значительный опыт проведения интраоперационной лучевой терапии при комбинированном лечении различных злокачественных новообразований: рака желудка, легкого, пищевода, опухолей головы и шеи, опорно-двигательного аппарата [18]. При лечении больных операбельными формами рака молочной железы ИОЛТ используется с 2005 г. [19].

Цель исследования – анализ десятилетних результатов органосохраняющего лечения с интраоперационной электронной лучевой терапией и дистанционной гамма-терапией у больных раком молочной железы T1–2N0–1M0.

Материал и методы

В исследование было включено 905 больных раком молочной железы со стадией процесса T1–2N0–1M0, получавших лечение в отделении общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2000 по 2015 г. Возраст пациенток варьировал от 20 до 70 лет, в среднем – $48 \pm 5,8$ года. Во всех случаях диагноз РМЖ был верифицирован морфологически. На хирургическом этапе комбинированного лечения всем пациенткам были выполнены органосохраняющие операции. Системное лечение в неoadъювантном режиме проведено 44,1 % больным, в адъювантном режиме – 45,6 %, гормонотерапию получили 77 % пациенток. Всем больным, включенным в исследование, проводилось облучение. В зависимости от применяемой методики лучевой терапии были сформированы 2 группы пациенток (рис. 1):

В I группу (основную) включено 746 пациенток, которым проводилась интраоперационная лучевая

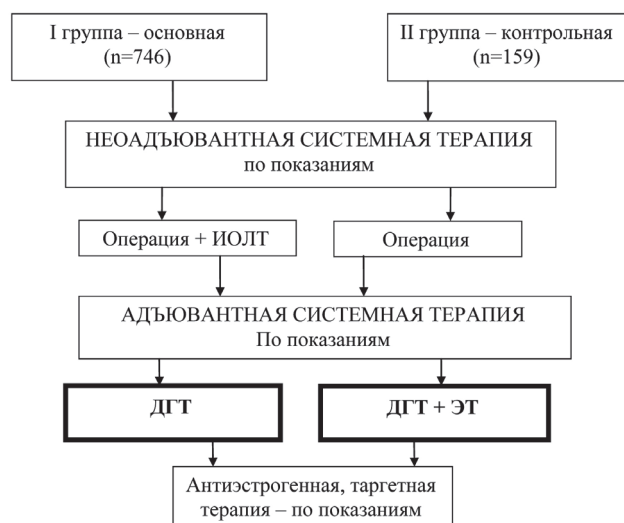


Рис. 1. Дизайн исследования

терапия на малогабаритном бетатроне МИБ–6Э, установленном непосредственно в операционной. Однократная доза ИОЛТ на ложе удаленной опухоли составила во всех случаях 10 Гр (24,8 Гр по изозффекту). Для облучения использовались специально разработанные коллиматоры (патент РФ на полезную модель № 71074), которые подбирались в зависимости от размеров операционной раны. В послеоперационном периоде осуществлялась дистанционная гамма-терапия на оставшуюся молочную железу. Режим фракционирования был стандартным: разовая очаговая доза 2 Гр, 5 фракций в нед. Расчет необходимого числа сеансов и курсовой дозы смешанного облучения проводили

по специально разработанной формуле в зависимости от интервала между ИОЛТ и началом ДЛТ. Средняя величина суммарной очаговой дозы гамма-терапии на оставшуюся молочную железу составляла $46 \pm 8,1$ Гр, курсовая доза смешанного облучения в области ложа удаленной опухоли после проведения ИОЛТ и ДГТ – 60 изоГр (100 усл. ед. ВДФ).

Во II (контрольной) группе, включавшей 159 больных, дистанционная гамма-терапия на оставшуюся молочную железу проводилась после органосохраняющей операции в СОД 40–44 Гр. Дополнительно на область послеоперационного рубца выполняли электронную терапию, средней энергией 7–8 МэВ на малогабаритном бетатроне в режиме: РОД 3,0–4,0 Гр, 3 фракции в нед, СОД 15–18 изоГр. Курсовая доза облучения в области ложа удаленной опухоли составляла 58 изоГр.

По основным клинко-морфологическим параметрам, а также по объему выполненного лечения сформированные группы были репрезентативны (таблица).

Анализ данных осуществляли при помощи прикладного пакета STATISTICA 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA). Продолжительность жизни больных высчитывалась моментным методом по Kaplan – Meier с применением log-rank-теста. Сроки наблюдения составили от 2 до 10 лет. Лучевые повреждения оценивались по шкале RTOG/EORTC.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования был разработан и клинически апробирован метод органосохраняющего лечения с применением ИОЛТ у боль-

Таблица

Характеристика групп больных по основным клинко-морфологическим критериям и проведенному объему лечения

Характеристика групп больных		I (основная) группа (n=746)	II (контрольная) группа (n=159)
Возраст	< 40 лет	204 (27,3%)	39 (24,5%)
	> 40 лет	541 (72,5%)	120 (75,5%)
Стадия опухолевого процесса	T1N0M0	183 (24,5%)	32 (20,1%)
	T2N0M0	293 (39,2%)	65 (40,9%)
	T1-2N1M0	269 (36%)	62 (39%)
Гистологический вариант опухоли	Инфильтрирующий протоковый	675 (90,4%)	146 (91,8%)
	Инфильтрирующий дольковый	41 (5,4%)	7 (4,4%)
	Другие формы	29 (3,8%)	6 (3,8%)
Вид операции	Радикальная резекция	395 (52,9%)	104 (65,4%)
	Секторальная резекция, лимфаденэктомия	317 (42,4%)	55 (34,6%)
	Неоадьювантная химиотерапия	331 (44,3%)	71 (44,6%)
Системная терапия	Адьювантная химиотерапия	337 (45,1%)	74 (46,5%)
	Гормонотерапия	529 (70,9%)	133 (83,6%)

ных РМЖ. Суть метода состоит в том, что после удаления опухоли молочной железы формируется поле облучения: нижние края раны стягиваются лигатурами, что позволяет вывести из зоны лучевой терапии большую грудную мышцу, создать достаточно равномерную поверхность раны. Затем в рану устанавливается коллиматор, соответствующий размерам операционного поля, по нижнему краю которого просверлены отверстия, позволяющие фиксировать нижние края раны нитками к устройству, что исключает попадание в область облучения кожи и подлежащей жировой клетчатки и придает «жесткость» конструкции. Далее проводится сеанс ИОЛТ в дозе 10 Гр (24,8 Гр по изозэффекту). Процедура по установке коллиматора в рану и проведение облучения занимали не более 15 мин.

Какого-либо влияния ИОЛТ на ход операции и течение послеоперационного периода отмечено не было. Лучевых реакций, связанных непосредственно с ИОЛТ, в послеоперационном периоде не возникало. Наиболее часто встречающимися ранними лучевыми реакциями на фоне проведения ДЛТ у больных обеих групп были проявления слабо выраженной эритемы и сухого эпидермита – повреждения I степени. Они проявились у 413 (55,3%) пациенток, получавших ИОЛТ и ДГТ, и у 71 (44,6%) больной, получавших гамма-электронную терапию, различия не имеют статистической значимости ($p=0,2$). Более существенные изменения, относящиеся к II степени повреждений и проявляющиеся развитием умеренного отека, островкового влажного эпидермита, значительно чаще отмечались в контрольной группе – в 43 (27 %) случаях, тогда как в основной группе они наблюдались у 76 (10,1 %) больных ($p=0,0002$). Развитие влажного эпидермита на фоне выраженного отека ткани молочной железы (III степень по шкале RTOG) было отмечено у 18 (2,4 %) больных, получивших сочетанную ИОЛТ и ДЛТ, и у 9 (5,7 %) пациенток, которым в послеоперационном периоде проводили гамма-электронную лучевую терапию. Различия оказались статистически не значимыми ($p=0,1$).

Поздние лучевые повреждения I степени достоверно чаще наблюдались во II (контрольной) группе как со стороны кожи в виде пигментации – у 53 (7,1 %) и 23 (14,5 %) пациенток, так и со стороны подкожной клетчатки в виде легкой индурации – у 244 (32,7 %) и 78 (49 %) соответственно ($p=0,03$). Развитие умеренного фиброза, относящегося ко II степени поздних лучевых повреждений, значительно чаще проявлялось у больных РМЖ при послеоперационной гамма-электронной терапии – в 21,3 % наблюдений. В группе пациенток, получивших ИОЛТ и ДГТ, подобные изменения отмечены лишь в 12,4 % случаев ($p=0,04$). Лучевые реакции III степени наблюдались крайне редко. Выраженный

фиброз в области послеоперационного рубца развился у 3 (0,4 %) пациенток в группе с ИОЛТ и у 3 (1,8 %) больных контрольной группы ($p=0,1$).

Местные рецидивы были диагностированы у 11 (1,5 %) пациенток I группы, тогда как в группе контроля число рецидивов составило 14 (8,8 %) случаев. Важно отметить, что в зоне проведения ИОЛТ (в области послеоперационного рубца) рецидивы опухоли возникли у 4 (0,5 %) больных, у остальных пациенток рост новообразований наблюдался в других квадрантах молочной железы. В контрольной группе рецидивы РМЖ в области послеоперационного рубца наблюдались значительно чаще – у 8 (5,0 %) больных ($p<0,05$). Десятилетняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила $97,3 \pm 1,1$ %, в группе контроля – $88,9 \pm 2,8$ %. Различия статистически значимы ($p<0,05$). Наибольшая частота местных рецидивов в обеих группах отмечена у больных с размером опухоли T2: в основной группе – 81,8 %, в контрольной – 78,5 % ($p>0,05$). При метастатическом поражении регионарных лимфоузлов рецидивы возникли у 72,7 % пациенток I группы и у 71,4 % больных II группы ($p>0,05$). Частота рецидивов в зависимости от молекулярных подтипов опухоли в основной группе составила при люминальном РМЖ – 54,5 %, при трижды негативном – 27,3 %, Her2Neu-положительном статусе – 18,2 % наблюдений. В контрольной группе – в 50, 35,7 и 14,2 % случаев соответственно ($p>0,05$).

За 10 лет наблюдения в основной группе больных метастазы опухоли были выявлены в 19 (3,9 %), в группе контроля – в 16 (10,1 %) случаях. Показатели безметастатической выживаемости в I и II группах составили $94,4 \pm 2,7$ и $90,5 \pm 1,4$ % соответственно ($p<0,05$). Метастазирование чаще возникало при размерах опухоли, соответствующей T2: в I группе – у 63,5 %, во II группе – 62,5 % больных. При метастатическом поражении регионарных лимфоузлов отдаленные метастазы возникли у 74 % больных, получавших ИОЛТ, и у 75 % – дистанционную гамма-электронную терапию. Значимых различий отдаленных результатов в сравниваемых группах в зависимости от молекулярного подтипа опухоли не отмечено.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у больных РМЖ, получавших смешанную лучевую терапию (ИОЛТ и ДГТ) в сочетании с органосохраняющими операциями, наблюдались значительно лучшие 10-летние показатели безрецидивной и безметастатической выживаемости по сравнению с пациентками контрольной группы. Кроме того, при применении ИОЛТ отмечается меньшая частота ранних и поздних лучевых реакций.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 17-15-01203.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России (обзор статистической информации за 1993–2013 гг.). М., 2015. 511.
2. Kim M.K., Kim T., Moon H.G., Jin U.S., Kim K., Kim J., Lee J.W., Kim J., Lee E., Yoo T.K., Noh D.Y., Minn K.W., Han W. Effect of cosmetic outcome on quality of life after breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Mar; 41 (3): 426–32. doi: 10.1016/j.ejso.2014.12.002
3. Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R.G., Deutsch M., Fisher E.R., Jeong J.H., Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17; 347 (16): 1233–41.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12; 378 (9804): 1707–16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
5. Sanders M.E., Scroggins T., Ampil F.L., Li B.D. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 10; 25 (8): 996–1002.
6. Holland R., Veling S.H., Mravunac M., Hendriks J.H. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985 Sep 1; 56 (5): 979–90.
7. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J.J., Hoogenraad W.J., Oei S.B., Wårdam-Rodenhuis C.C., Pierart M., Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial. *J Clin Oncol* 2007 Aug 1; 25 (22): 3259–65.
8. Schnur J.B., Graff Zivin J., Mattson D.M. Jr., Green S., Jandorf L.H., Wernicke A.G., Montgomery G.H. Acute skin toxicity-related, out-of-pocket expenses in patients with breast cancer treated with external beam radiotherapy: a descriptive, exploratory study. *Support Care Cancer*. 2012 Dec; 20 (12): 3105–13. doi: 10.1007/s00520-012-1435-6.
9. Chargari C., Riet F., Macevet M., Morel E., Lepechoux C., Deutsch E. Complications of thoracic radiotherapy. *Presse Med*. 2013 Sep; 42 (9 Pt 2): e342–51. doi: 10.1016/j.lpm.2013.06.012.
10. Grantzau T., Thomsen M.S., Væth M., Overgaard J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Jun; 111 (3): 366–73. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.004.
11. Taylor C.W., Kirby A.M. Cardiac Side-effects from Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015 Nov; 27 (11): 621–9. doi: 10.1016/j.clon.2015.06.007.
12. Zhang L., Zhou Z., Mei X., Yang Z., Ma J., Chen X., Wang J., Liu G., Yu X., Guo X. Intraoperative Radiotherapy Versus Whole-Breast External Beam Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul; 94 (27): e1143. doi: 10.1097/MD.0000000000001143.
13. Silverstein M.J., Fastner G., Maluta S., Reitsamer R., Goer D.A., Vicini F., Wazer D. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1–ELIOT. *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov; 21 (12): 3787–92. doi: 10.1245/s10434-014-3998-6.
14. Silverstein M.J., Fastner G., Maluta S., Reitsamer R., Goer D.A., Vicini F., Wazer D. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 2–TARGIT. *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov; 21 (12): 3793–9. doi: 10.1245/s10434-014-3999-5.
15. Chang D.W., de Marvelde L., Chua B.H. Prospective study of local control and late radiation toxicity after intraoperative radiation therapy boost for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jan 1; 88 (1): 73–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.049.
16. Corica T., Joseph D., Saunders C., Bulsara M., Nowak A.K. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer: do health professionals choose convenience or risk? *Radiat Oncol*. 2014 Jan 25; 9: 33. doi: 10.1186/1748-717X-9-33.
17. Esposito E., Anninga B., Harris S., Capasso I., D'Aiuto M., Rinaldo M., Douek M. Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Br J Surg*. 2015 May; 102 (6): 599–610. doi: 10.1002/bjs.9781.
18. Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А. Интраоперационная лучевая терапия с использованием малогабаритного бетатрона. *Российский онкологический журнал*. 1998; 6: 32–36.
19. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований / Под ред. Е.Л. Чойзнонова, Л.И. Мусабоевой. Томск, 2006, 216.

Поступила 23.09.17
Принята в печать 15.10.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Лисин Валерий Андреевич, доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1431-3965.

Гарбуков Евгений Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3630-2324.

Тарабановская Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Россия). E-mail: tarabanovskaya@inbox.ru. SPIN-код: 7481-2159.

Кокорина Юлия Леонидовна, хирург-онколог отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-код: 2546-0181.

TEN-YEAR OUTCOMES AFTER BREAST-CONSERVING SURGERY WITH INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR BREAST CANCER

A.V. Doroshenko¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}, Zh.A. Startseva¹, V.A. Lisin¹,
Ye.Yu. Garbukov¹, N.A. Tarabanovskaya¹, Yu.L. Kokorina¹, N.V. Litviakov¹

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

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: doroshenko@sibmail.com¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: slonimskaya@rambler.ru²

Abstract

The purpose of the study was to analyze the 10-year outcomes after breast-conserving surgery with electron-beam intraoperative radiation therapy (IORT) followed by external beam radiotherapy (EBRT) in patients with breast cancer. **Material and methods.** The study included 905 patients with stage T1–2N0–1M0 breast cancer, who underwent breast-conserving surgery. Group I consisted of 746 patients who received IORT at a single dose of 10 Gy, biologically equivalent to 24.8 in standard fractionation, followed by EBRT at a total dose of 46 ± 8.1 Gy. A combined IORT and EBRT photon-equivalent dose delivered to the tumor bed was 60 Gy. Group II (control group) comprised 159 who received EBRT at a total dose of 40–44 Gy delivered to the remaining breast tissue and electron therapy delivered to the area of postoperative scar (a single 3–4 Gy fraction, 3 days per week, to the total photon-equivalent dose of 15–18 Gy). The combined photon-equivalent dose was 58 Gy. **Results.** According to RTOG/EORTC toxicity criteria, grade 1 radiation-induced damage was observed in 413 (55.3 %) patients of Group I and in 71 (44.6 %) patients of Group II ($p=0.2$); grade 2 radiation-induced damage in 76 (10.1%) and 43 (27 %) patients ($p=0.0002$) and grade 3 in 18 (2.4 %) and 9 (5.7 %) patients, respectively ($p=0.1$). Late radiation-induced injuries (grade I and 2) were mostly observed in the control group. Local recurrence was diagnosed in 11 (1.47 %) patients of Group I and in 14 (8.8 %) patients of Group II. The 10-year disease-free survival rates were 97.3 ± 1.08 % and 88.96 ± 2.8 % in Group I and Group II patients, respectively ($p<0.05$). The metastasis-free survival rates were 94.4 ± 2.7 and 90.46 ± 1.4 %, respectively ($p<0.05$). **Conclusion.** In patients with stage T1–2N0–1M0 breast cancer, combination of IORT and EBRT resulted in higher recurrence-free and metastasis-free survival rates than EBRT alone.

Key words: breast cancer, combined modality treatment, intraoperative radiation therapy, breast-conserving surgery.

REFERENCES

1. Petrova G.V., Kaprin A.D., Gretsova O.P., Starinsky V.V. Malignant Neoplasms in Russia (Review of Statistical Information for 1993–2013). Moscow, 2015. 511. [in Russian]
2. Kim M.K., Kim T., Moon H.G., Jin U.S., Kim K., Kim J., Lee J.W., Kim J., Lee E., Yoo T.K., Noh D.Y., Minn K.W., Han W. Effect of cosmetic outcome on quality of life after breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Mar; 41 (3): 426–32. doi: 10.1016/j.ejso.2014.12.002
3. Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R.G., Deutsch M., Fisher E.R., Jeong J.H., Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17; 347 (16): 1233–41.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P., Correa C., Taylor C., Arriagada R., Clarke M., Cutter D., Davies C., Ewertz M., Godwin J., Gray R., Pierce L., Whelan T., Wang Y., Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12; 378 (9804): 1707–16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
5. Sanders M.E., Scroggins T., Ampil F.L., Li B.D. Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 10; 25 (8): 996–1002.
6. Holland R., Veling S.H., Mravunac M., Hendriks J.H. Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985 Sep 1; 56 (5): 979–90.
7. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M., Struikmans H., Van den Bogaert W., Fourquet A., Jager J.J., Hoogenraad W.J., Oei S.B., Wárlám-Rodenhuis C.C., Pierart M., Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast

cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial. *J Clin Oncol* 2007 Aug 1; 25 (22): 3259–65.

8. Schnur J.B., Graff Zivin J., Mattson D.M. Jr., Green S., Jandorf L.H., Wernicke A.G., Montgomery G.H. Acute skin toxicity-related, out-of-pocket expenses in patients with breast cancer treated with external beam radiotherapy: a descriptive, exploratory study. *Support Care Cancer*. 2012 Dec; 20 (12): 3105–13. doi: 10.1007/s00520-012-1435-6.

9. Chargari C., Riet F., Mazevet M., Morel E., Lepechoux C., Deutsch E. Complications of thoracic radiotherapy. *Presse Med*. 2013 Sep; 42 (9 Pt 2): e342–51. doi: 10.1016/j.lpm.2013.06.012.

10. Grantzau T., Thomsen M.S., Vaeth M., Overgaard J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol*. 2014 Jun; 111 (3): 366–73. doi: 10.1016/j.radonc.2014.05.004.

11. Taylor C.W., Kirby A.M. Cardiac Side-effects from Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015 Nov; 27 (11): 621–9. doi: 10.1016/j.clon.2015.06.007.

12. Zhang L., Zhou Z., Mei X., Yang Z., Ma J., Chen X., Wang J., Liu G., Yu X., Guo X. Intraoperative Radiotherapy Versus Whole-Breast External Beam Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul; 94 (27): e1143. doi: 10.1097/MD.0000000000001143.

13. Silverstein M.J., Fastner G., Maluta S., Reitsamer R., Goer D.A., Vicini F., Wazer D. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 1–ELIOT. *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov; 21 (12): 3787–92. doi: 10.1245/s10434-014-3998-6.

14. Silverstein M.J., Fastner G., Maluta S., Reitsamer R., Goer D.A., Vicini F., Wazer D. Intraoperative radiation therapy: a critical analysis of the ELIOT and TARGIT trials. Part 2–TARGIT. *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov; 21 (12): 3793–9. doi: 10.1245/s10434-014-3999-5.

15. Chang D.W., te Marvelde L., Chua B.H. Prospective study of local control and late radiation toxicity after intraoperative radiation therapy boost for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Jan 1; 88 (1): 73–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.049.

16. Corica T., Joseph D., Saunders C., Bulsara M., Nowak A.K. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer: do health professionals choose convenience or risk? *Radiat Oncol.* 2014 Jan 25; 9: 33. doi: 10.1186/1748-717X-9-33.

17. Esposito E., Anninga B., Harris S., Capasso I., D'Aiuto M., Rinaldo M., Douek M. Intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Br J Surg.* 2015 May; 102 (6): 599–610. doi: 10.1002/bjs.9781.

18. Zyryanov B.N., Afanasyev S.G., Zavyalov A.A. Intraoperative radiation therapy using small-sized betatron. *Russian Journal of Oncology.* 1998; 6: 32–36. [in Russian]

19. *Intraoperative electron and distant gamma-radiation therapy of malignant tumors* / Eds. E.L. Choinzonov., L.I. Musabaeva. Tomsk, 2006, 216. [in Russian]

Received 23.09.17

Accepted 15.10.17

ABOUT THE AUTHORS

Artem V. Doroshenko, 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.

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

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

Valeriy A. Lisin, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Radiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: lisin@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1431-3965.

Yevgeny Yu. Garbukov, MD, PhD, Senior Researcher, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3630-2324.

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

Yulia L. Kokorina, MD, Physician, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Nikolai V. Litviakov, PhD, DSc, Head of Oncovirology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-code: 2546-0181.

Yulia L. Kokorina, MD, Physician, General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Для цитирования: Раджапова М.У., Гулидов И.А., Севрюков Ф.Е., Гордон К.Б., Семенов А.В. Краткосрочные результаты химиолучевой терапии больных раком слизистой оболочки ротоглотки с использованием ускоренного гипофракционирования дозы облучения. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 18–24. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-18-24.

For citation: Radzhapova M.U., Gulidov I.A., Sevryukov F.E., Gordon K.B., Semenov A.V. Short-term outcomes of chemoradiotherapy using accelerated hypofractionation for the treatment of cancer of the oropharyngeal mucosa. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 18–24. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-18-24.

КРАТКОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОГЛОТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСКОРЕННОГО ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

М.У. Раджапова, И.А. Гулидов, Ф.Е. Севрюков, К.Б. Гордон, А.В. Семенов

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, mradzh@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

Цель исследования – оценка острой токсичности и эффективности методики ускоренного гипофракционирования химиолучевой терапии больных раком ротоглотки. **Материал и методы.** Клинические наблюдения представлены 54 пациентами с морфологически подтвержденным диагнозом первичного рака слизистой оболочки органов ротоглотки II–IV стадии. Всем пациентам проводилась неоадьювантная полихимиотерапия по схеме PF с последующей самостоятельной лучевой терапией. Использована методика облучения 2,4 Гр за фракцию пять раз в неделю до 62,4 Гр на зоны высокого риска и до 45,6–48 Гр на зоны низкого риска. **Результаты.** Ответ на неоадьювантную химиотерапию получен в 75,9 % случаев. Стабилизация процесса достигнута у 24,1 % больных. После ускоренной гипофракционированной лучевой терапии ответ опухоли отмечен у 50 (92,6 %), стабилизация – у 4 (7,4 %) пациентов. Полная регрессия выявлена у 38 (76,0 %), частичная – у 12 (24,0 %) больных с объективным ответом. Общая однолетняя выживаемость составила 83,8 %. Частота мукозитов III степени выявлена в 38 (70,4 %), II степени – в 16 (29,6 %) случаях. Вынужденный перерыв в лечении осуществлен у 33 (61,1 %) пациентов. В среднем длительность перерыва равнялась $14,2 \pm 2,4$ сут. Различия выживаемости у больных, пролеченных с перерывом и при непрерывном лучевом лечении, статистически незначимы ($p=0,418$). Общая однолетняя выживаемость составила 88,9 и 70,0 % соответственно. **Заключение.** Оценка краткосрочных результатов и первый опыт изучения методики ускоренного гипофракционирования 2,4 Гр для лечения рака ротоглотки не позволяет нам сделать однозначных выводов. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами на предмет оценки поздней токсичности и долгосрочных результатов эффективности терапии.

Ключевые слова: ускоренное гипофракционирование, рак ротоглотки, острая токсичность, химиолучевая терапия, ускоренная репопуляция.

Ротоглотка является одной из наиболее частых локализаций плоскоклеточного рака органов головы и шеи (ПРГШ). Причем на фоне снижения общей частоты ПРГШ в мире частота развития рака ротоглотки растет преимущественно за счет опухоли, ассоциированной с вирусом папилломы человека [1, 2]. С 2002 по 2012 г. в базе данных SEER зарегистрирован 149 301 случай рака головы и шеи. Отмечено снижение данного заболевания в целом на 0,22 % в год ($p=0,0549$), уменьшение числа рака гортани на 1,9 % в год ($p<0,0001$) и увеличение частоты развития рака ротоглотки на 2,5 % в год ($p<0,0001$) [3].

Несмотря на определенные успехи, проблема достижения локального контроля при раке ротоглотки остается актуальной. В 2015 г. в России в поздних стадиях (III–IV) выявлены 80,5 % новообразований фарингеальной области. При этом удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом (IV стадия) от числа больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования составил 43,2 %. Настораживает высокая одногодичная летальность, составляющая для данной патологии 40,7 % [4].

Существующие подходы к лечению рака ротоглотки основаны на выборе оптимального метода,

направленного на достижение онкологического результата при сохранении функции органа и без ухудшения качества жизни пациента. Хирургическое лечение и лучевая терапия в различной последовательности с добавлением системной терапии являются основными методами лечения данного заболевания [5].

При лучевой терапии выбор оптимального фракционирования определяется биологическим статусом опухоли [6]. Для ПРГШ характерно наличие ускоренной репопуляции опухолевых клеток в процессе традиционной фракционированной лучевой терапии в среднем на 4 ± 1 нед [7]. Это отрицательно сказывается на локальном контроле. Поэтому возникает необходимость в дозно-временной оптимизации лучевого лечения. С точки зрения радиобиологии перспективны в этом плане режимы ускоренного гипофракционирования дозы облучения, позволяющие сократить время облучения и преодолеть негативное влияние ускоренной репопуляции опухоли на локальный контроль [7–9].

Доказаны преимущества ускоренных режимов гипофракционирования для лечения начальных стадий рака гортани по сравнению с традиционным фракционированием без увеличения токсичности [10–12]. Имеются сообщения об улучшении локального контроля и выживаемости при ускоренном гипофракционировании химиолучевой терапии рака органов фарингеальной области, полости рта с токсичностью, сопоставимой или превышающей таковую при традиционном фракционировании [13–16]. Анализ данных литературы свидетельствует о терапевтической перспективности методик ускоренного гипофракционирования в современных протоколах лечения ПРГШ, и, следовательно, изучение данной проблемы представляется актуальным.

Целью исследования является оценка острой токсичности и краткосрочных результатов эффективности методики ускоренного гипофракционирования химиолучевой терапии больных раком ротоглотки.

Материал и методы

Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований. Обязательным условием включения в исследование являлось наличие оформленного информированного согласия. Клинические наблюдения представлены 54 пациентами с морфологически подтвержденным диагнозом первичного рака слизистой оболочки органов ротоглотки (таблица). Средний возраст больных составил $57,7 \pm 4,5$ года. У всех больных диагностирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Степень распространенности злокачественного процесса и

определение стадийности опухолевого поражения проводили согласно Международной классификации опухолей по системе TNM (AJCC 7-е изд., 2010). Оценка общего состояния проводилась по шкале Карновского.

Всем пациентам проводилась неoadъювантная системная полихимиотерапия (2 цикла) по схеме PF (цисплатин – 100 мг/м^2 , 5-фторурацил – 1000 мг/м^2) с интервалом 3 нед. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) начиналась через 3 нед после второго курса химиотерапии на облучательных установках «Терабалт» с использованием объемного планирования (3D). Топометрическая подготовка пациентов для планирования ДЛТ проводилась на спиральном компьютерном томографе с шагом исследования 5 мм с использованием иммобилизирующих приспособлений (подголовник, термомаска).

В качестве методики облучения применили ускоренное гипофракционирование 2,4 Гр за фракцию 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 62,4 Гр на зоны высокого риска (EQD2=67,4 Гр). При расчете биологически эквивалентной дозы (BED) принимали значение коэффициента α/β для поздно реагирующих тканей, равное 3,0 Гр [17]. При этом BED для позднего эффекта составила 112,3 Гр, что несколько меньше по сравнению с традиционным фракционированием (2 Гр за фракцию до 70 Гр), где BED равнялась 116,7 Гр. Превентивное облучение регионарных лимфоколлекторов проводили до СОД 45,6–48 Гр (EQD2=49,4–51,6 Гр). Пациентам с неполной регрессией регионарных метастазов выполнялось плановое иссечение лимфатических узлов через 4–6 нед после завершения лучевой терапии. В случае выявления остаточной опухоли либо локального и/или регионарного рецидива больным выполнялось органосохраняющее

Таблица

Характеристика пациентов по TNM и локализации опухоли

Показатели	Частота
Распределение больных по TNM	
T2	29 (53,7 %)
T3	17 (31,5 %)
T4	8 (14,8 %)
N0	21 (38,9 %)
N1–3:	33 (61,1 %)
- ипсилатерально	27 (81,8 %)
- билатерально	6 (18,2 %)
Распределение по стадиям	
II стадия	10 (18,5 %)
III стадия	21 (38,9 %)
IV стадия	23 (42,6 %)
Локализация опухоли	
Тонзиллярная область	34 (62,9 %)
Корень языка	12 (22,2 %)
Стенка глотки	3 (5,6 %)
Мягкое небо	5 (9,3 %)

либо расширенное хирургическое вмешательство, объем которого определялся распространенностью новообразования.

Лучевая терапия проводилась на фоне сопроводительной терапии, включая нутритивную поддержку с первых дней лечения. Вынужденный перерыв в лечении допускался при возникновении тяжелых острых лучевых реакций со стороны слизистой оболочки, препятствующих проведению непрерывного курса ДЛТ. Длительность перерыва и величина СОД, подведенная к опухоли до перерыва, фиксировались. После завершения лечения все больные находились под динамическим наблюдением. Апробация методики проводится в рамках проспективного контролируемого исследования (2015–17 гг.). Оценка острой токсичности проводимой терапии была дана в соответствии со шкалой EORTC/RTOG. Общий ответ на лечение оценивали согласно критериям RECIST (версия 1.1. 2009).

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 10. При анализе количественных показателей рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные показатели представлены частотами в процентах. Анализ выживаемости проводился по методу Каплана – Мейера. Сравнение кривых выживаемости выполняли с помощью логрангового критерия. Критическим уровнем статистической значимости принималось значение менее 0,05.

Результаты

Острые лучевые реакции

Наиболее частым и ранним токсическим осложнением химиолучевого лечения ПРГШ, ограничивающим его радикальность, являются тяжелые мукозиты III–IV степени, частота развития которых достигает 70 % и более [18]. В связи с этим оценка состояния слизистой оболочки ротоглотки при

апробации методики ускоренного гипофракционирования являлась определяющей и проведена у всех 54 пациентов.

В процессе лучевой терапии ускоренным гипофракционированием дозы облучения 2,4 Гр частота развития тяжелых мукозитов III степени составила 70,4 % ($n=38$). Мукозиты II степени имели место в 16 (29,6 %) наблюдениях. Время стихания симптоматики острой токсичности после лечения равнялось 3–4 нед. Следует отметить, что у 33 (61,1 %) пациентов с выраженной симптоматикой мукозитов III степени, несмотря на интенсивную терапию сопровождения, в лечении был вынужденный перерыв (в среднем – $14,2 \pm 2,4$ сут).

Краткосрочные результаты эффективности

Мы получили ответ на неоадьювантную химиотерапию в 75,9 % случаев. У 24,1 % больных была отмечена стабилизация процесса. Индекс Карновского после неоадьювантной химиотерапии в среднем составил 80 баллов. После лучевой терапии ускоренным гипофракционированием 2,4 Гр ответ опухоли получен у 50 (92,6 %), стабилизация – у 4 (7,4 %) пациентов. Полная регрессия выявлена – у 38 (76,0 %), частичная – у 12 (24,0 %) больных с объективным ответом.

Анализ общей выживаемости

Медиана наблюдения за пациентами равнялась 12 мес. На графике кривой выживаемости видно, что большинство больных доживает до одного года наблюдения (рис. 1). Общая однолетняя выживаемость составила в целом по группе 83,8 %. У 7 (12,9 %) пациентов в течение одного года возникли рецидивы опухоли, у 1 (1,9 %) больного диагностированы множественные метастазы в кости скелета. Остаточные регионарные метастазы и их продолженный рост отмечены у 11 (20,4 %) больных. Более детальный анализ показателей

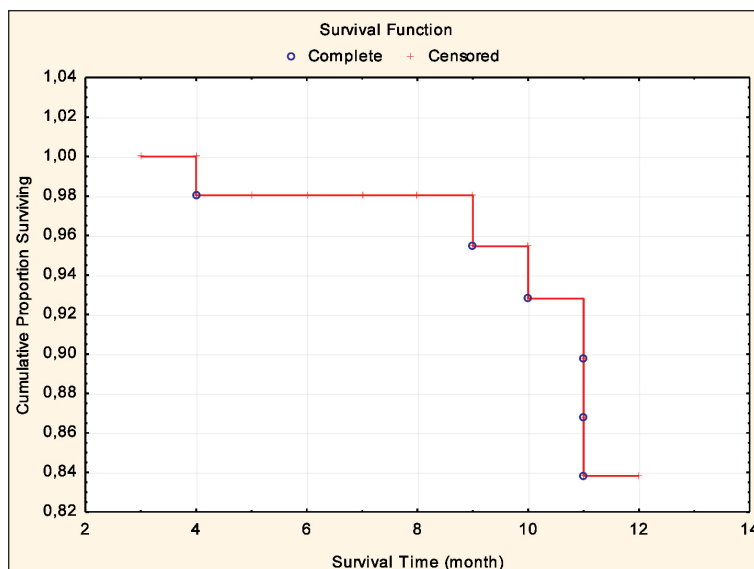


Рис. 1. Показатели общей выживаемости по Каплану – Мейеру после лучевой терапии ускоренным гипофракционированием 2,4 Гр в целом по группе ($n=54$)

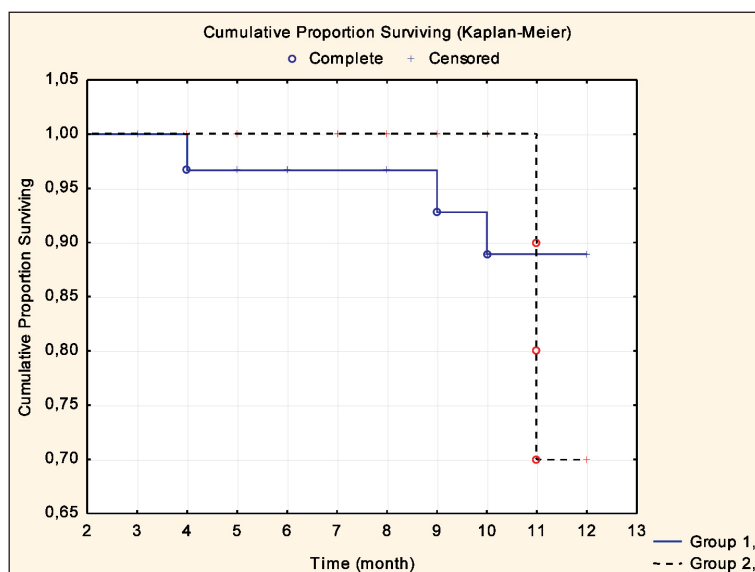


Рис. 2. Показатели общей выживаемости по Каплану – Мейеру у больных с вынужденным перерывом (сплошная линия – группа 1, n=33) и без перерыва в лечении (пунктирная линия – группа 2, n=21). Log Rank=0,418

эффективности лечения будет представлен по результатам дальнейшего наблюдения. Различия выживаемости в течение первого года наблюдения у больных с вынужденным перерывом в лечении и при непрерывной лучевой терапии статистически незначимы ($p=0,418$) – общая однолетняя выживаемость составила 88,9 и 70,0 % соответственно (рис. 2).

Обсуждение

С учетом радиобиологических характеристик ПРГШ активно исследуются ускоренные режимы фракционирования лучевой терапии. Перспективным является применение ускоренного гипофракционирования с уменьшением общего времени лечения – одного из основных факторов, определяющих эффективность терапии ПРГШ. Доказана корреляция локального контроля с общим временем лечения и продолжительностью перерыва [19]. Показано, что удлинение времени терапии с 46 до 51 дня статистически значимо увеличило частоту локорегионарных рецидивов на 14 % [20]. Отмечено отрицательное влияние продления лучевой терапии и на общую выживаемость [21]. При общем времени лечения ≤ 51 и >51 дня время жизни пациентов после химиолучевого лечения составило 52,2 и 41,2 мес соответственно ($p<0,041$) [22]. В нашем исследовании при ускоренном гипофракционировании 2,4 Гр за фракцию у значительной части больных в лечении был вынужденный перерыв, что, естественно, привело к увеличению времени радикального курса лучевой терапии. Воздействие перерыва за наблюдаемый период не достигло уровня статистической значимости. Однако это не означает, что негативного влияния данного фактора на самом деле нет. Показано, что репопуляция опухолевых

клеток происходит быстрее во время перерыва, и для её подавления необходима доза 0,75 Гр/день. В процессе традиционной лучевой терапии для компенсации данного явления достаточно 0,2 Гр/день [19]. В нашем случае симптоматика острой токсичности со стороны слизистой оболочки ротоглотки препятствовала дальнейшему проведению лучевой терапии. Поэтому мы были вынуждены сделать перерыв. У 14 (42,4 %) пациентов вынужденный перерыв осуществлен на СОД <36 Гр. У 19 (57,6 %) больных большая часть предписанной дозы была подведена до перерыва и равнялась ≥ 36 Гр. Гипотетически можно предположить, что у части больных с большей дозой облучения до перерыва негативное влияние ускоренной репопуляции опухоли на клинический результат снижается. Однако это лишь предположение, требующее дополнительных исследований.

При ускоренном гипофракционировании 2,4 Гр за фракцию мы получили высокий ответ опухоли с меньшим риском неблагоприятного исхода на протяжении первого года наблюдения. Однако имело место усиление острой токсичности. Это потребовало интенсификации сопроводительной терапии в процессе лечения, что способствовало полному завершению лучевого лечения у всех пациентов. В литературе имеются сообщения об усилении острых лучевых реакций при увеличении дозы за фракцию. Частота тяжелых мукозитов составила 78 % при химиолучевом лечении ПРГШ с использованием дозы 2,5 Гр и 2,75 Гр за фракцию [14, 15]. Таким образом, частота и степень токсичности в нашем исследовании не были экстраординарными при сравнении с данными других авторов.

Краткосрочность результатов и первый опыт изучения методики ускоренного гипофракционирования 2,4 Гр для лечения рака ротоглотки

не позволяют нам сделать однозначных выводов. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами с целью оценки поздней токсичности и долгосрочных результатов эффективности терапии.

Заключение

Собственные результаты и данные литературы свидетельствуют о перспективности использования ускоренного гипофракционирования дозы облучения в схеме химиолучевого лечения больных раком ротоглотки. Предпочтение следует отдавать

новым технологиям конформной лучевой терапии, позволяющим уменьшить дозовую нагрузку на нормальные ткани и снизить риск лучевых повреждений. Ускоренное гипофракционирование 2,4 Гр за фракцию с сокращением общего времени лечения практически на 2 нед по сравнению со стандартным облучением (7 нед) представляется нам выполнимым и эффективным. Однако для заключительных выводов необходимы дальнейшие клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chaturvedi A.K., Anderson W.F., Lortet-Tieulent J., Curado M.P., Ferlay J., Franceschi S., Rosenberg P.S., Bray F., Gillison M.L. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 20; 31 (36): 4550–9. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870.
2. Gooi Z., Chan J.Y., Fakhry C. The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2016 Apr; 126 (4): 894–900. doi: 10.1002/lary.25767.
3. Mourad M., Jetmore T., Jategaonkar A.A., Moubayed S., Moshier E., Urken M.L. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Dec; 75 (12): 2562–72. doi: 10.1016/j.joms.2017.05.008.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016; 236.
5. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (дата обращения: 01.10.2017).
6. Fowler J.F. Fractionation and glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Aug 1; 39 (1): 1–2.
7. Withers H.R., Taylor J.M., Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol*. 1988; 27 (2): 131–46.
8. Peters L.J., Withers H.R. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer—the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Nov 1; 39 (4): 831–6.
9. Shaikh T., Handorf E.A., Murphy C.T., Mehra R., Ridge J.A., Galloway T.J. The Impact of Radiation Treatment Time on Survival in Patients with Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Dec 1; 96 (5): 967–75. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.046.
10. Yamazaki H., Nishiyama K., Tanaka E., Koizumi M., Chatani M. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 1; 64 (1): 77–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.014.
11. Moon S.H., Cho K.H., Chung E.J., Lee C.G., Lee K.C., Chai G.Y., Kang K.M., Lee J.Y., Chung W.K., Park W.Y., Kim J.H. A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1–2 glottic squamous cell carcinomas: results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. *Radiother Oncol*. 2014 Jan; 110 (1): 98–103. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.016.
12. Bledsoe T.J., Park H.S., Stahl J.M., Yarbrough W.G., Burtneiss B.A., Decker R.H., Husain Z.A. Hypofractionated Radiotherapy for Patients with Early-Stage Glottic Cancer: Patterns of Care and Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Oct 1; 109 (10). doi: 10.1093/jnci/djx042.
13. Eisbruch A., Harris J., Garden A.S., Chao C.K., Straube W., Harari P.M., Sanguineti G., Jones C.U., Bosch W.R., Ang K.K. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Apr; 76 (5): 1333–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.011.
14. Chan A.K., Sanghera P., Choo B.A., McConkey C., Mehanna H., Parmar S., Pracy P., Glaholm J., Hartley A. Hypofractionated accelerated radiotherapy with concurrent carboplatin for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 Feb; 23 (1): 34–9. doi: 10.1016/j.clon.2010.07.015.
15. Thomson D.J., Ho K.F., Ashcroft L., Denton K., Betts G., Mais K.L., Garcez K., Yap B.K., Lee L.W., Sykes A.J., Rowbottom C.G., Slevin N.J. Dose intensified hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with synchronous cetuximab for intermediate stage head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Oncol*. 2015 Jan; 54 (1): 88–98. doi: 10.3109/0284186X.2014.958528.
16. Spiotto M.T., Koshy M. Impact of fraction size on locally advanced oropharyngeal and nasopharyngeal cancers treated with chemoradiation. *Oral Oncol*. 2017 May; 68: 27–35. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.002.
17. Joiner M.C., Kogel A.J. The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In: *Basic Clinical Radiobiology*. London: Arnold; 1997. 106–21.
18. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B., Frame D., Fuchs H.J., Gwede C.K., Komaroff E., Nalysnyk L., Zilberberg M.D. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003 Mar; 66 (3): 253–62. doi: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8.
19. Tarnawski R., Fowler J., Skladowski K., Swierniak A., Suwiński R., Maciejewski B., Wygoda A. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Sep 1; 54 (1): 229–36.
20. Platek M.E., McCloskey S.A., Cruz M., Burke M.S., Reid M.E., Wilding G.E., Rigual N.R., Popat S.R., Loree T.R., Gupta V., Warren G.W., Sullivan M., Hicks W.L.Jr., Singh A.K. Quantification of the effect of treatment duration on local-regional failure after definitive concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2013 May; 35 (5): 684–8. doi: 10.1002/hed.23024.
21. González Ferreira J.A., Jaén Olasolo J., Azinovic I., Jeremic B. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: Review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015 Sep-Oct; 20 (5): 328–39. doi: 10.1016/j.rpor.2015.05.010.
22. Roman J., Dissaux G., Gouillou M., Gobel Y., Potard G., Leclerc J.C., Conan-Charlet V., Gujral D., Abgral R., Guibourg B., Pradier O., Schick U. Prolonged Overall Treatment Time and Lack of Skin Rash Negatively Impact Overall Survival in Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy and Concomitant Cetuximab. *Target Oncol*. 2017 Aug; 12 (4): 505–12. doi: 10.1007/s11523-017-0499-0.

Поступила 11.10.17

Принята в печать 17.10.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раджапова Мария Уруновна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: mradzh@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 4127-7361.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела лучевой терапии, руководитель отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2492-5581.

Севрюков Феликс Евгеньевич, кандидат медицинских наук, руководитель отдела лучевого и хирургического лечения заболеваний головы и шеи, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: sevrukovf@mail.ru. SPIN-код: 9689-0400.

Гордон Константин Борисович, научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: gordon@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2045-4565.

Семенов Алексей Владимирович, научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (НМИЦ радиологии) Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: imatrosso@gmail.com. SPIN-код: 3901-1284.

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

SHORT-TERM OUTCOMES OF CHEMORADIOTHERAPY USING ACCELERATED HYPOFRACTIONATION FOR THE TREATMENT OF CANCER OF THE OROPHARYNGEAL MUCOSA

M.U. Radzhapova, I.A. Gulidov, F.E. Sevryukov, K.B. Gordon, A.V. Semenov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Health Ministry of the Russian Federation, Obninsk, Russia 4, Koroleva Street, 249036-Obninsk, Russia. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, mradzh@mrrc.obninsk.ru

Abstract

Objectives. The purpose of this study was to assess the tolerance and efficacy of accelerated hypofractionated chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer. **Material and methods.** The study included 54 patients with morphologically confirmed primary stage II–IV oropharyngeal cancer. All the patients received neoadjuvant polychemotherapy with the PF regimen followed by radiation therapy alone. Radiation was delivered in daily 2.4 Gy fractions five days per week to high-risk areas up to a total dose of 62.4 Gy and to low-risk areas up to a total dose of 45.6–48 Gy. **Results.** A response to neoadjuvant chemotherapy was noted in 75.9 % of cases. Stable disease was seen in 24.1 % of patients. After accelerated hypofractionated radiation therapy, 50 (92.6 %) patients demonstrated tumor response and 4 (7.4 %) demonstrated stable disease. A complete response was achieved in 38 (76.0 %) and partial response was achieved in 12 (24.0 %) patients. The one-year overall survival rate was 83.8 %. Grade III and II oral mucositis was observed in 38 (70.4 %) and 16 (29.6 %) of cases, respectively. Therapy had to be interrupted in 33 (61.1 %) patients. On average, the treatment break lasted 14.2 ± 2.4 days. There was no statistically significant difference in survival rates between the patients treated with or without treatment break ($p=0.418$). The one-year overall survival rates were 88.9 and 70.0 %, respectively. **Conclusion.** Evaluation of short-term outcomes and our initial experience with accelerated hypofractionated irradiation at 2.4 Gy per fraction in the treatment of oropharyngeal cancer do not still allow us to draw any firm conclusions on these matters. Further follow-up is needed to make an assessment of long-term treatment outcomes and late toxicities.

Key words: accelerated hypofractionation, oropharyngeal cancer, acute toxicity, chemoradiotherapy, accelerated repopulation.

REFERENCES

1. Chaturvedi A.K., Anderson W.F., Lortet-Tieulent J., Curado M.P., Ferlay J., Franceschi S., Rosenberg P.S., Bray F., Gillison M.L. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol.* 2013 Dec 20; 31 (36): 4550–9. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3870.
2. Gooi Z., Chan J.Y., Fakhry C. The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2016 Apr; 126 (4): 894–900. doi: 10.1002/lary.25767.
3. Mourad M., Jetmore T., Jategaonkar A.A., Moubayed S., Moshier E., Urken M.L. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Dec; 75 (12): 2562–72. doi: 10.1016/j.joms.2017.05.008.
4. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2015. Moscow, 2016; 236. [in Russian]
5. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (дата обращения 01.10.2017).
6. Fowler J.F. Fractionation and glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Aug 1; 39 (1): 1–2.
7. Withers H.R., Taylor J.M., Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1988; 27 (2): 131–46.
8. Peters L.J., Withers H.R. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer—the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Nov 1; 39 (4): 831–6.
9. Shaikh T., Handorf E.A., Murphy C.T., Mehra R., Ridge J.A., Galloy T.J. The Impact of Radiation Treatment Time on Survival in Patients with Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Dec 1; 96 (5): 967–75. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.046.

10. Yamazaki H., Nishiyama K., Tanaka E., Koizumi M., Chatani M. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jan 1; 64 (1): 77–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.014
11. Moon S.H., Cho K.H., Chung E.J., Lee C.G., Lee K.C., Chai G.Y., Kang K.M., Lee J.Y., Chung W.K., Park W.Y., Kim J.H. A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1-2 glottic squamous cell carcinomas: results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. *Radiother Oncol.* 2014 Jan; 110 (1): 98–103. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.016.
12. Bledsoe T.J., Park H.S., Stahl J.M., Yarbrough W.G., Burtneess B.A., Decker R.H., Husain Z.A. Hypofractionated Radiotherapy for Patients with Early-Stage Glottic Cancer: Patterns of Care and Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Oct 1; 109 (10). doi: 10.1093/jnci/djx042.
13. Eisbruch A., Harris J., Garden A.S., Chao C.K., Straube W., Harari P.M., Sanguineti G., Jones C.U., Bosch W.R., Ang K.K. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Apr; 76 (5): 1333–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.011.
14. Chan A.K., Sanghera P., Choo B.A., McConkey C., Mehanna H., Parmar S., Pracy P., Glaholm J., Hartley A. Hypofractionated accelerated radiotherapy with concurrent carboplatin for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncol (R Coll Radiol).* 2011 Feb; 23 (1): 34–9. doi: 10.1016/j.clon.2010.07.015.
15. Thomson D.J., Ho K.F., Ashcroft L., Denton K., Betts G., Mais K.L., Garcez K., Yap B.K., Lee L.W., Sykes A.J., Rowbottom C.G., Slevin N.J. Dose intensified hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with synchronous cetuximab for intermediate stage head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2015 Jan; 54 (1): 88–98. doi: 10.3109/0284186X.2014.958528.
16. Spiotto M.T., Koshy M. Impact of fraction size on locally advanced oropharyngeal and nasopharyngeal cancers treated with chemoradiation. *Oral Oncol.* 2017 May; 68: 27–35. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.002.
17. Joiner M.C., Kogel A.J. The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In: *Basic Clinical Radiobiology.* London: Arnold; 1997. 106–21.
18. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B., Frame D., Fuchs H.J., Gwede C.K., Komaroff E., Nalysnyk L., Zilberberg M.D. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003 Mar; 66 (3): 253–62. doi: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8.
19. Tarnawski R., Fowler J., Skladowski K., Swierniak A., Suwiński R., Maciejewski B., Wygoda A. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Sep 1; 54 (1): 229–36.
20. Platek M.E., McCloskey S.A., Cruz M., Burke M.S., Reid M.E., Wilding G.E., Rigual N.R., Popat S.R., Loree T.R., Gupta V., Warren G.W., Sullivan M., Hicks W.L.Jr., Singh A.K. Quantification of the effect of treatment duration on local-regional failure after definitive concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2013 May; 35 (5): 684–8. doi: 10.1002/hed.23024.
21. González Ferreira J.A., Jaén Olasolo J., Azinovic I., Jeremic B. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: Review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015 Sep-Oct; 20 (5): 328–39. doi: 10.1016/j.rpor.2015.05.010.
22. Roman J., Dissaux G., Gouillou M., Gobel Y., Potard G., Lecomte J.C., Conan-Charlet V., Gujral D., Abgral R., Guibourg B., Pradier O., Schick U. Prolonged Overall Treatment Time and Lack of Skin Rash Negatively Impact Overall Survival in Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy and Concomitant Cetuximab. *Target Oncol.* 2017 Aug; 12 (4): 505–12. doi: 10.1007/s11523-017-0499-0.

Received 11.10.17
Accepted 17.10.17

ABOUT THE AUTHORS

Maria U. Radzhapova, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Proton and Photon Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center (MRRRC) – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» (NMRC of Radiology) of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: mradzh@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 4127-7361.

Igor A. Gulidov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiation Therapy, Head of the Department of Proton and Photon Therapy, A.F. Tsyb MRRRC – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» (NMRC of Radiology) of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2492-5581.

Felix E. Sevrjukov, MD, PhD, Head of the Department of Radiation and Surgical Therapy for Head and Neck Diseases, A.F. Tsyb MRRRC – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» (NMRC of Radiology) of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: sevrjukovf@mail.ru. SPIN-code: 9689-0400.

Konstantin B. Gordon, Researcher of the Department of Proton and Photon Therapy, A.F. Tsyb MRRRC – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» (NMRC of Radiology) of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: gordon@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2045-4565.

Alexey V. Semenov, Researcher of the Department of Proton and Photon Therapy, A.F. Tsyb MRRRC – Branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center of Radiology» (NMRC of Radiology) of the Health Ministry of the Russian Federation (Obninsk, Russia). E-mail: imatrosso@gmail.com. SPIN-code: 3901-1284.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Авдеев С.В., Афанасьев С.Г., Фальтин В.В., Шалыгина К.В., Гердт Л.В. Стресс-ответ при радикальных операциях по поводу рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 25–30. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-25-30.

For citation: Avdeev S.V., Afanasyev S.G., Faltin V.V., Shalygina K.V., Gerdts L.V. Stress-response in radical surgery for gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 25–30. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-25-30.

СТРЕСС-ОТВЕТ ПРИ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА

С.В. Авдеев, С.Г. Афанасьев, В.В. Фальтин, К.В. Шалыгина, Л.В. Гердт

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: faltin.vladimir@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – оценить эффективность анестезиологического пособия комбинацией ксенона и дексмететомидина при операциях по поводу рака желудка. **Материал и методы.** В проспективное рандомизированное исследование включены 53 пациента с операбельным раком желудка II–III стадий, в возрасте 26–75 лет, ASA I–II, которым были выполнены операции в объеме гастрэктомии (n=21), субтотальной дистальной резекции желудка (n=32). В I (основной) группе (n=27) проводилась комбинированная анестезия ксеноном и дексмететомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией. Во II (контрольной) группе (n=26) проводилась анестезия севорфлюраном в сочетании с эпидуральной анальгезией. Проводился стандартный интраоперационный мониторинг по Гарвардскому стандарту. Эффективность сравниваемых методов анестезиологического пособия оценивали по уровню АКТГ, СТГ, кортизола, IL-1 β , IL-6 и СРБ и цитокиновому профилю. **Результаты.** Комбинация ксенона и дексмететомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией на всех этапах периоперационного периода характеризовалась значимым торможением системных воспалительных реакций и меньшим выбросом гормонов стресса как компонентов хирургической стрессовой реакции, выражающейся более низким уровнем провоспалительных цитокинов и соматотропного гормона. В основной группе отмечена меньшая частота послеоперационных нехирургических осложнений, обусловленных системной воспалительной реакцией. **Заключение.** Применение комбинированного анестезиологического пособия с использованием ксенона и дексмететомидина при операциях по поводу рака желудка обеспечивает более адекватное течение периоперационного периода.

Ключевые слова: рак желудка, мультимодальная анестезия, ксенон, дексмететомидин, оперативное лечение, периоперационный период, гормональный и цитокиновый профиль.

Современные требования к анестезии заключаются в адекватной защите организма от хирургического стресса, который остается одной из основных причин послеоперационных осложнений [1]. Наряду с исследованием уровня гормонов стресса весьма актуально изучение выраженности воспалительной реакции во время операции, поскольку она рассматривается как компонент стресс-ответа [2, 3]. Дисбаланс в продукции цитокинов напрямую либо опосредованно приводит к органной дисфункции, запуская каскад стрессовых реакций, в том числе активацию комплемента, повреждение эндотелия, коагулопатии [3, 4].

Использование ксенона показало значительные преимущества перед другими анестетиками. Помимо кардио- и нейропротективных свойств отмечено, что применение ксенона не вызывало увеличение содержания лактата и пирувата, что свидетельствует о высокой антистрессовой актив-

ности анестетика [2, 5]. Однако использование ксенона в виде моноанркоза невозможно в условиях больших абдоминальных операций. В настоящее время интенсивно изучается и нашел свое применение в анестезиологической практике седативный препарат альфа2-агонист дексмететомидин, обладающий анксиолитическим и анальгетическим эффектами [6]. Комплексная защита организма в виде комбинации антагониста NMDA-рецепторов ксенона и альфа2-агониста дексмететомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией входит в концепцию мультимодального подхода к анестезиологическому пособию и требует изучения антистрессовой защиты в абдоминальной онкологии.

Цель исследования – оценить влияние анестезиологического пособия при комбинации ксенона и дексмететомидина на уровень цитокинов и гормонов стресса при операциях по поводу рака желудка.

Материал и методы

После одобрения локальным этическим комитетом и получения письменного информированного согласия в исследование были включены 53 пациента с операбельным, морфологически верифицированным раком желудка II–IIIa стадии, которые получали специальное лечение в условиях торако-абдоминального отделения Научно-исследовательского института онкологии Томского НИМЦ в период с 2012 по 2015 г. Средний возраст больных составил 56 лет (возрастной диапазон от 26 до 75 лет), из них 30 (56,6 %) мужчин и 23 (43,4 %) женщины, ASA I–III.

Все пациенты были разделены на 2 клинические группы. В I (основной) группе 27 пациентам проводилась комбинированная анестезия ксеноном и дексметомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией. Во II (контрольной) группе 26 больным проводилась анестезия севофлюраном в сочетании с эпидуральной анальгезией. Формирование сравнимых групп осуществлялось после комплексного обследования, включавшего общеклинические анализы, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, полипозиционную рентгеноскопию желудка с контрастированием, видеоэзофагогастроскопию с биопсией, СКТ брюшной полости, консультацию терапевта и гинеколога (у женщин). В плановом порядке пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: гастрэктомия – в 21 (39,6 %), субтотальная дистальная резекция желудка – в 32 (60,4 %) случаях, при которых обязательным этапом являлась перигастральная лимфодиссекция в объеме D2 [7, 8]. По основным

прогностическим критериям (пол, возраст, наличие сопутствующей патологии, стадия и распространенность опухолевого процесса) сравниваемые группы были однородны (табл. 1). Все оперативные вмешательства у больных в сравниваемых группах были выполнены одной бригадой хирургов, все анестезиологические пособия – одним врачом-анестезиологом. На интраоперационном этапе всем пациентам проводился общепринятый мониторинг по Гарвардскому стандарту.

Анестезиологические пособия выполнены на наркозно-дыхательном аппарате АХеОМА (Финляндия), созданном для проведения ингаляционной анестезии ксеноном и севофлюраном. Стандартная премедикация проводилась в операционной. В условиях операционной всем пациентам, включенным в исследование, устанавливался катетер в эпидуральное пространство на уровне ThVII–ThIX, через который проводилась постоянная инфузия многокомпонентной смеси следующих препаратов: 0,2 % раствора нарпина + 0,005 % раствора фентанила + 0,1 % раствора адреналина, со скоростью 5–15 мл/час. Индукцию проводили диприваном 2 мг/кг веса, затем на фоне введения миорелаксантов проводилась интубация трахеи.

Пациентам основной группы начинали внутривенное введение дексметомидина после установки эпидурального катетера и продолжали на протяжении всей операции. Насыщение дексметомидином не проводили, начинали введение в дозировке 0,6–0,8 мкг/кг/ч с последующей постепенной коррекцией дозы с целью достижения необходимой глубины седации по BIS монитору, введение дексметомидина прекращали за 20 мин

Таблица 1

Характеристика пациентов в сравниваемых группах

Показатель		Группа I (n=27)	Группа II (n=26)
Стадия процесса	II	11 (40,7 %)	12 (46,2 %)
	III	16 (59,3 %)	14 (53,8 %)
pT	1	1 (3,7 %)	2 (7,7 %)
	2	8 (29,6 %)	10 (38,5 %)
	3	16 (59,3 %)	12 (46,2 %)
	4	2 (7,4 %)	2 (7,7 %)
	0	15 (55,6 %)	13 (50,0 %)
pN	1	10 (37,0 %)	11 (42,3 %)
	2	2 (7,4 %)	2 (7,7 %)
Гистотип опухоли	Высокодифференцированная аденокарцинома	4 (14,8 %)	2 (7,7 %)
	Умереннодифференцированная аденокарцинома	16 (59,3 %)	12 (46,2 %)
	Низкодифференцированная аденокарцинома	5 (18,5 %)	8 (30,8 %)
	Недифференцированный/перстневидноклеточный рак	2 (7,4 %)	4 (15,4 %)
Локализация опухоли	Кардиальный отдел/Дно желудка	5 (18,5 %)	4 (15,4 %)
	Тело желудка	9 (33,3 %)	7 (26,9 %)
	Пилороантральный отдел	11 (40,7 %)	12 (46,2 %)
	Субтотальное поражение	2 (7,4 %)	3 (11,6 %)
Объем операции	Гастрэктомия	16 (59,3 %)	14 (53,8 %)
	Дистальная субтотальная резекция желудка	11 (40,7 %)	12 (46,2 %)

до окончания операции. После интубации трахеи начинали денитрогенизацию путем ИВЛ с управлением по объему в режиме нормовентиляции 100 % кислородом с поддержанием EtCO_2 на уровне 35 ± 2 мм рт.ст. по полуоткрытому контуру в течение 10–15 мин. Далее в закрытый контур наркозного аппарата быстро подавали ксенон, однократно заполняя дыхательный мешок, продолжали вентиляцию чистым Xe потоком 250–400 мл/мин под контролем FiO_2 до снижения концентрации кислорода в дыхательном контуре, равной 40 %, и концентрации Xe – 60 %. При достижении устойчивого равновесия в соотношении $\text{Xe}:\text{O}_2$ 60:40, поток Xe снижали до 0–160 мл/мин, а в контур начинали подачу кислорода в дозе 4 мл/кг.

Пациентам контрольной группы после интубации проводили ИВЛ с управлением по объему в режиме нормовентиляции FiO_2 0,4 с поддержанием EtCO_2 на уровне 35 ± 2 мм рт.ст. по полуоткрытому контуру с ингаляцией севофлюрана в необходимой концентрации.

Болюсное введение фентанила пациентам обеих групп проводили по усмотрению анестезиолога в травматичные этапы операции. Инфузионная терапия во время операции была минимальна, учитывая отсутствие кровопотери, и в обеих группах проводилась по одинаковой схеме.

Влияние методики анестезиологического обеспечения на эндокринные и метаболические показатели оценивали, определяя уровень гормонов стресс-реализующей системы и цитокинов [9]. Концентрации цитокинов (ИЛ-1 β , -6, -10), С-реактивного белка (СРБ), кортизола определяли с помощью иммуноферментных наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск (Международные сертификаты ISO 9001 и ISO 13485).

Соматотропный гормон (СТГ) определяли с помощью иммуноферментного набора ООО «ХЕМА» (Москва). Адренокортикотропный гормон (АКТГ) определяли в плазме крови с использованием иммуноферментного набора «Biomerica ACTH ELISE» (Germany) [10]. Забор венозной крови для исследования указанных маркеров осуществлялся на следующих контрольных точках периоперационного периода: 1-й этап – за день до операции (фон), 2-й этап – во время операции (мобилизация макропрепарата), 3-й этап – после экстубации пациента.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA8 for Windows. Для описания были использованы следующие показатели: Me (медиана), QL (25 процентиль), QU (75 процентиль). Достоверность различий изучаемых данных проверяли при помощи непараметрических критериев U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни, W-критерия Уилкоксона и анализа повторных измерений Фридмана. Различия величин считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По уровню гормонов стресс-реализующей системы и маркеров неспецифического системного воспалительного ответа изучена эффективность защиты от операционной травмы разных видов анестезии (табл. 2). При дисперсионном анализе уровня цитокинов и гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в различные сроки периоперационного периода в зависимости от методики анестезиологического пособия установлено, что до операции их значения у больных сравниваемых групп были одинаковы.

Таблица 2

Динамика гормонов и цитокинов крови в сравниваемых группах в периоперационном периоде

Показатель	До операции		Во время операции		После экстубации	
	Группа I (n=27)	Группа II (n=26)	Группа I (n=27)	Группа II (n=26)	Группа I (n=27)	Группа II (n=26)
Кортизол, нмоль/л	561,0 (410,5–801,5)	528,0 (431,0–761,0)	869,0** (658,0–1203,0)	1000,0** (840,0–1200,0)	964,0** (600,0–1190,0)	1013,0** (910,0–1210,0)
СТГ, мМЕ/л	2,7 (1,2–15,6)	6,9 (2,0–17,3)	3,4* (1,0–13,5)	9,3 (3,5–14,6)	2,5* (0,8–6,4)	6,2 (2,9–16,0)
АКТГ, пг/мл	12,8 (3,6–23,1)	22,8 (12,7–75,8)	224,0** (37,9–327,0)	180,0** (49,7–356,0)	64,5** (16,7–127,0)	121,0** (40,7–370,0)
СРБ, мг/мл	4,8 (0,8–34,9)	7,3 (4,6–28,8)	3,7* ** (0,7–10,8)	8,6 (4,3–26,9)	5,6* (0,9–21,2)	8,6 (4,1–31,3)
ИЛ-1 β , пг/мл	2,1 (1,8–3,2)	2,5 (2,1–3,0)	2,1* (1,5–2,2)	2,3 (1,9–2,7)	1,9 (1,6–2,4)	2,4* (2,0–2,8)
ИЛ-6, пг/мл	7,3 (2,8–26,9)	10,3 (4,9–22,4)	22,4* ** (9,5–44,5)	56,2 ** (35,6–117,0)	141,0* ** (89,3–310,7)	241,0** (107,0–375,9)
ИЛ-10, пг/мл	4,04 (3,0–6,9)	3,84 (2,9–5,7)	12,8** (4,7–26,7)	17,9** (6,7–35,7)	29,3* ** (12,3–66,5)	59,2** (26,8–89,2)

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), ** – различия статистически значимы по сравнению с дооперационными показателями ($p < 0,05$).

Таблица 3

Частота и структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Вид осложнений	Группа I (n=27)	Группа II (n=26)
Нехирургические осложнения	4 (14,8 %)*	12 (46,2 %)
Тромбоз глубоких вен голени	-	2 (7,7 %)
ТЭЛА	-	2 (7,7 %)
Реактивный плеврит	4 (14,8 %)	6 (23,1 %)
Пневмония	-	2 (7,7 %)
Хирургические осложнения	4 (14,8 %)	6 (23,1 %)
Послеоперационный панкреатит	2 (7,4 %)	3 (11,5 %)
Недостаточность пищеводно-кишечного анастомоза. Перитонит	1 (3,7 %)	2 (7,7 %)
Тонкокишечная непроходимость	-	1 (3,8 %)
Летальность	1 (3,7 %)	-

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

ми. В обеих группах исследования уровни АКТГ и кортизола во время операции увеличились в сравнении с дооперационными показателями ($p < 0,05$). Высокий уровень гормонов сохранился после экстубации и был выше исходных показателей ($p < 0,05$), однако в основной группе отмечена большая тенденция к снижению уровня АКТГ – с 224,0 (37,9–327,0) пг/мл на 2-м этапе до 64,5 (16,7–127,0) пг/мл на 3-м этапе периоперационного периода. Концентрация СТГ при межгрупповом сравнении была значимо ниже во время операции и после экстубации у пациентов основной группы, получавших в качестве анестезиологического пособия комбинацию ксенона и дексметомидина ($p < 0,05$). В обеих группах отмечено снижение уровня СТГ после экстубации пациентов до исходных значений.

В основной группе у больных РЖ, получавших ксеноную анестезию, уровень СРБ был значимо ниже, чем в группе контроля во время операции и после экстубации ($p < 0,05$). Кроме того, в основной группе отмечено значимое снижение концентрации СРБ с фонового значения – 4,8 (0,8–34,9) мг/мл до 3,7 (0,7–10,8) мг/мл – во время операции ($p < 0,05$).

При анализе уровня цитокинов в периоперационном периоде отмечено, что в обеих группах наблюдался выброс ИЛ-6 во время операции с увеличением этого показателя после экстубации больного, при этом уровень маркера по сравнению с дооперационными значениями был выше ($p < 0,05$). Следует отметить, что в основной группе концентрации провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6 – были ниже на всех этапах исследования, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Напротив, уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в группе контроля на всех этапах исследования была выше, значимо этот показатель отличался от показателей в основной группе на 3-м этапе (после экстубации пациента) периоперационного периода

($p < 0,05$). Вероятно, это связано с компенсаторно большим ответом на выброс провоспалительных цитокинов при использовании севорана у больных РЖ, включенных в группу контроля.

Полученные лабораторные данные коррелируют с клиническими результатами, в основной группе наблюдалось более благоприятное течение послеоперационного периода, значимо реже наблюдались соматические (нехирургические) осложнения – в 4 (14,8 %), тогда как в контрольной группе они возникли в 12 (46,2 %) наблюдениях ($p < 0,05$). Различий в уровне хирургических осложнений в сравниваемых группах не отмечено – 4 (14,8 %) и 6 (23,7 %) случаев соответственно (табл. 3). Таким образом, этот показатель был обусловлен объемом выполненного оперативного вмешательства [11, 12].

Сложными и не до конца решенными остаются вопросы выбора адекватного и в то же время щадящего метода анестезии и аналгезии у онкологических больных, преклонного возраста с выраженной сопутствующей патологией. Комплекс факторов агрессии в виде влияния злокачественного процесса на организм, которое сопровождается нарушением функции пораженного органа, приводит к общим нарушениям гомеостаза, с развитием опухолевой интоксикации и нарушением различных видов обмена веществ. Одним из путей повышения эффективности анестезиологического пособия может быть применение альфа-2 адренергических агонистов.

Таким образом, на основании анализа динамики уровня цитокинов и гормонов стресс-реализующей системы в периоперационном периоде при хирургическом лечении больных раком желудка показана большая эффективность методики комбинированной анестезии ксеноном и дексметомидином в сочетании с эпидуральной аналгезией в виде защиты организма от операционной травмы.

Заключение

Комбинация ксенона и дексмететомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией в качестве анестезиологического пособия при радикальных операциях по поводу рака желудка характеризовалась значимым торможением системных

воспалительных реакций и меньшим выбросом гормонов стресса как компонентов хирургической стрессовой реакции, что благоприятно сказалось на течении периоперационного периода и привело к снижению нехирургических послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000 Jul; 85 (1):109–117. doi:10.1093/bja/85.1.109.
2. Fahlenkamp A.V., Coburn M., Rossaint R., Stoppe C., Haase H. Comparison of the effects of xenon and sevoflurane anaesthesia on leucocyte function in surgical patients: a randomized trial. *Br J Anaesth.* 2014 Feb; 112 (2): 272–280. doi: 10.1093/bja/aet330.
3. Kvarnström A., Swartling T., Kurlberg G., Bengtson J.P., Bengtsson A. Pro-inflammatory cytokine release in rectal surgery: comparison between laparoscopic and open surgical techniques. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2013 Oct; 61 (5): 407–11. doi: 10.1007/s00005-013-0239-9.
4. Gutierrez T., Hornigold R., Pearce A. The systemic response to surgery. *Surgery.* 2011; 29 (2): 93–96. doi:10.1016/j.mpsur.2010.11.010.
5. Breuer T., Emontzpoehl C., Coburn M., Benstoem C., Rossaint R., Marx G., Schälte G., Bernhagen J., Bruells C.S., Goetzenich A., Stoppe C. Xenon triggers pro-inflammatory effects and suppresses the anti-inflammatory response compared to sevoflurane in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care.* 2015 Oct 15; 19: 365. doi: 10.1186/s13054-015-1082-7.
6. Chattopadhyay U., Mallik S., Ghosh S., Bhattacharya S., Bisai S., Biswas H. Comparison between propofol and dexmedetomidine on depth of anesthesia: A prospective randomized trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014 Oct; 30 (4): 550–54. doi:10.4103/0970-9185.142857.
7. Memon M.A., Subramanya M.S., Khan S., Hossain M.B., Osland E., Memon B. Meta-Analysis of D1 Versus D2 Gastrectomy for Gastric

Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2011 May; 253 (5): 900–11. doi: 10.1097/SLA.0b013e318212bfff6.

8. Songun I., Putter H., Kranenbarg E.M., Sasako M., van de Velde C.J. Surgical treatment of gastric cancer 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 May; 11 (5): 439–49. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X.

9. Cai X.H., Wang S.P., Chen X.T., Peng S.L., Cao M.H., Ye X.J., Yang Y.Z. Comparison of three analgesic methods for postoperative pain relief and their effects on plasma interleukin-6 concentration following radical surgery for gastric carcinoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007 Mar; 27 (3): 387–9.

10. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбицев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. *Цитокины и воспаление.* 2003; 2 (3): 20–35.

11. Афанасьев С.Г., Августининович А.В., Тузилов С.А., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н., Фролова И.Г. Результаты комбинированных операций при местно-распространенном раке желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2013; 2: 12–15.

12. Degiuli M., Sasako M., Calgaro M., Garino M., Rebecchi F., Mineccia M., Scaglione D., Andreone D., Ponti A., Calvo F. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomized surgical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Apr; 30 (3): 303–8.

Поступила 24.09.17

Принята в печать 16.10.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Авдеев Сергей Вениаминович, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: serg_avdeev@mail.ru. SPIN-код: 8433-4153.

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.

Фальтин Владимир Владимирович, младший научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: faltin.vladimir@yandex.ru. SPIN-код: 7209-2620.

Шалыгина Ксения Владимировна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Ischalygina@yandex.ru. SPIN-код: 6888-2270.

Гердт Любовь Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-лаборант, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: lyu-gerdt@yandex.ru

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

STRESS-RESPONSE TO RADICAL SURGERIES FOR GASTRIC CANCER

S.V. Avdeev, S.G. Afanasyev, V.V. Faltin, K.V. Shalygina, L.V. Gerdt

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

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: faltin.vladimir@yandex.ru

Abstract

The purpose of the study was to evaluate the anesthetic effect of the combination of xenon and dexmedetomidine during surgery for gastric cancer. **Material and methods.** The prospective randomized study

included 53 patients with operable II–III stage gastric cancer. The age range was from 26 to 75 years. The patients underwent gastrectomy (n=21) and subtotal distal gastrectomy (n=32). The study group comprised 27 patients who received anesthesia with xenon and dexmedetomidine combined with epidural analgesia. The control group consisted of 26 patients who received anesthesia with sevoflurane in combination with epidural analgesia. Intraoperative patient monitoring was performed according to Harvard intraoperative monitoring standards. Plasma levels of ACTH, STH, cortisol, IL-1 β , IL-6, and CRP as well as cytokine profile were used to evaluate the effect of two anesthetic methods. **Results.** In the perioperative period, the combination of xenon and dexmedetomidine in combination with epidural analgesia was characterized by significant inhibition of systemic inflammatory reactions and a lower release of stress hormones as components of a surgical stress response expressed by a lower level of pro-inflammatory cytokines and somatotrophic hormone. The frequency of postoperative inflammatory complications was lower in the xenon group than in the control group. **Conclusion.** The use of the combination of xenon and dexmedetomidine during surgery for gastric cancer provides a more adequate course of the perioperative period.

Key words: gastric cancer, multimodal anesthesia, xenon, dexmedetomidine, surgery, perioperative period, hormonal and cytokine profiles.

REFERENCES

1. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000 Jul; 85 (1):109–117. doi:10.1093/bja/85.1.109.
2. Fahlenkamp A.V., Coburn M., Rossaint R., Stoppe C., Haase H. Comparison of the effects of xenon and sevoflurane anaesthesia on leucocyte function in surgical patients: a randomized trial. *Br J Anaesth.* 2014 Feb; 112 (2): 272–280. doi: 10.1093/bja/aet330.
3. Kvarnström A., Swartling T., Kurlberg G., Bengtson J.P., Bengtsson A. Pro-inflammatory cytokine release in rectal surgery: comparison between laparoscopic and open surgical techniques // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013 Oct; 61 (5): 407–11. doi: 10.1007/s00005-013-0239-9.
4. Gutierrez T., Hornigold R., Pearce A. The systemic response to surgery. *Surgery.* 2011; 29 (2): 93–96. doi:10.1016/j.mpsur.2010.11.010.
5. Breuer T., Emontzpohl C., Coburn M., Benstoem C., Rossaint R., Marx G., Schälte G., Bernhagen J., Bruells C.S., Goetzenich A., Stoppe C. Xenon triggers pro-inflammatory effects and suppresses the anti-inflammatory response compared to sevoflurane in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care.* 2015 Oct 15; 19: 365. doi: 10.1186/s13054-015-1082-7.
6. Chattopadhyay U., Mallik S., Ghosh S., Bhattacharya S., Bisai S., Biswas H. Comparison between propofol and dexmedetomidine on depth of anesthesia: A prospective randomized trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014 Oct; 30 (4): 550–54. doi:10.4103/0970-9185.142857.
7. Memon M.A., Subramanya M.S., Khan S., Hossain M.B., Osland E., Memon B. Meta-Analysis of D1 Versus D2 Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2011 May; 253 (5): 900–11. doi: 10.1097/SLA.0b013e318212b6f6.
8. Songun I., Putter H., Kranenbarg E.M., Sasako M., van de Velde C.J. Surgical treatment of gastric cancer 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 May; 11 (5): 439–49. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X.
9. Cai X.H., Wang S.P., Chen X.T., Peng S.L., Cao M.H., Ye X.J., Yang Y.Z. Comparison of three analgesic methods for postoperative pain relief and their effects on plasma interleukin-6 concentration following radical surgery for gastric carcinoma // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007 Mar; 27 (3): 387–9.
10. Demyanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Diagnostic value of cytokine studies in clinical practice. *Cytokines and Inflammation.* 2003; 2 (3): 20–35. [in Russian]
11. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savel'ev I.N., Frolova I.G. Results of combined operations for locally advanced gastric cancer. *P.A. Gerzen Journal of Oncology.* 2013; 2: 12–15. [in Russian]
12. Degiuli M., Sasako M., Calgaro M., Garino M., Rebecchi F., Mineccia M., Scaglione D., Andreone D., Ponti A., Calvo F. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomized surgical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Apr; 30 (3): 303–8.

Received 24.09.17
Accepted 16.10.17

ABOUT THE AUTHORS

Sergey V. Avdeev, MD, DSc, Head of Anesthesiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). E-mail: serg_avdeev@mail.ru. SPIN-code: 8433-4153.

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

Vladimir V. Faltin, MD, Junior Researcher, Anesthesiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). E-mail: faltin.vladimir@yandex.ru. SPIN-code: 7209-2620.

Ksenia V. Shalygina, MD, PhD, Junior Researcher, Anesthesiology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). E-mail: Ischalygina@yandex.ru. SPIN-код: 6888-2270.

Lubov V. Gerdt, PhD, Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). E-mail: lyu-gerdt@yandex.ru

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Котив Х.Б., Городнова Т.В., Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Манихас Г.М., Лисянская А.С., Саломатов Р.П., Шушания М.С., Бороденко М.В., Роман Л.Д., Михайлюк Г.И., Михеева О.Н., Григорьева Т.Г., Берлев И.В., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Клинико-морфологические особенности наследственного рака яичника. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 31–40. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-31-40.

For citation: Kotiv K.B., Gorodnova T.V., Ivantsov A.O., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Manichas G.M., Lisyanskaya A.S., Salomатов R.P., Shushaniia M.S., Borodenko M.V., Roman L.D., Mikhailiuk G.I., Mikheeva O.N., Grigorieva T.G., Berlev I.V., Imyanitov E.N., Sokolenko A.P. Clinical and morphological features of hereditary ovarian cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 31–40. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-31-40.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКА

Х.Б. Котив¹, Т.В. Городнова¹, А.О. Иванцов^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2},
С.Н. Алексахина^{1,3}, Г.М. Манихас^{4,5}, А.С. Лисянская^{4,5}, Р.П. Саломатов⁴,
М.С. Шушания⁴, М.В. Бороденко⁴, Л.Д. Роман⁶, Г.И. Михайлюк⁶,
О.Н. Михеева⁶, Т.Г. Григорьева⁶, И.В. Берлев^{1,7}, Е.Н. Имянитов^{1,2,3,7},
А.П. Соколенко^{1,2}

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия¹

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru¹

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия²

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. E-mail: shurikiv@mail.ru²

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия³

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9. E-mail: pamparam24@gmail.com³

Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург, Россия⁴

197022, г. Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5. E-mail: manikhas.g@mail.ru⁴

Санкт-Петербургский государственный университет им. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия⁵

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: manikhas.g@mail.ru⁵

Ленинградский областной онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург, Россия⁶

191015, г. Санкт-Петербург, Литейный проспект, 37–39. E-mail: lenonkodispanser@mail.ru⁶

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия⁷

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru⁷

Аннотация

Наследственные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 являются наиболее известными и изученными факторами риска карцином молочной железы и яичника. **Цель исследования** – анализ опыта BRCA1/2-тестирования больных раком яичника. **Материал и методы.** Проанализированы данные 222 больных раком яичника (РЯ), направленных на генетическое тестирование. **Результаты.** Генетический дефект в генах BRCA1/2 был выявлен у 60 (27 %) из 222 пациенток. В группе женщин без клинических признаков наследственной формы заболевания генетические дефекты BRCA1/2 были обнаружены у 11 (11 %) из 104 пациенток. BRCA1/2-ассоциированные карциномы характеризовались более поздней стадией заболевания и преобладанием низкодифференцированного серозного гистологического типа опухолей. **Заключение.** BRCA1/2-ассоциированные опухоли составляют значимую часть злокачественных новообразований яичника, что обуславливает целесообразность генетического тестирования для всех пациенток с РЯ. BRCA1/2-ассоциированные карциномы имеют клинические и морфологические особенности, которые необходимо учитывать при планировании терапии.

Ключевые слова: наследственные мутации, BRCA1/2, рак яичника, рак молочной железы, первично-множественные опухоли.

Ежегодно в мире регистрируется более 238 тыс. случаев злокачественных опухолей яичника [1]. Самые высокие показатели заболеваемости зафиксированы в Европе и Северной Америке;

самые низкие – в Азии и Африке [2]. В структуре онкогинекологической патологии злокачественные опухоли яичника находятся на 7-м месте. В Российской Федерации с 2004 по 2014 г. наблюдается

четкая тенденция к увеличению частоты возникновения карцином яичника (прирост показателей заболеваемости достигает 8,5 %). Число заболевших в 2014 г. составило 13 634 человека, при этом заболеваемость находится на уровне 17,38 случая на 100 000 женского населения [1–5]. Средний возраст заболевших составил 59 лет (умерших – 64 года) [2].

В России, как и во всем мире, в большинстве случаев заболевание диагностируется на III и IV стадии (40,4 и 20,5 % соответственно) [2]. Рак яичника (РЯ) отличается низкой продолжительностью жизни, что в первую очередь обусловлено постановкой диагноза на поздней стадии заболевания. Согласно отчетам МАИР, ежегодно в мире умирает более 150 тыс. больных раком яичника. Около 23 % смертей приходится на первый год после постановки диагноза. Пятилетняя продолжительность жизни не превышает 30–50 % (в зависимости от стадии) [1–5].

На долю BRCA1/2-ассоциированного РЯ приходится 15–20 % всех эпителиальных опухолей яичника [6]. Частота выявления герминальной мутации в гене BRCA1 у больных раком яичника составляет около 8 %, герминальной мутации в гене BRCA2 – 6 % [6, 7]. Наличие герминальной мутации определяет характерные клинические проявления опухолевого процесса [8–10], в частности, более раннее начало заболевания и наличие первично-множественных опухолей (частое сочетание рака молочной железы и рака яичника). В семейном анамнезе, помимо рака яичника и рака молочной железы, могут наблюдаться случаи карцином поджелудочной железы, агрессивных разновидностей рака простаты (с оценкой по шкале Глиссона >7) и т.д. [10]. Согласно данным литературы, при наличии семейного онкологического анамнеза вероятность выявления герминальной мутации в генах BRCA1/2 составляет 40 % и более [11, 12].

В отличие от спорадических форм, опухоли, ассоциированные с наследственной мутацией в определенном гене, характеризуются меньшей гетерогенностью фенотипов и наличием морфологических и определенных иммуногистохимических особенностей. Тесты *in vitro* демонстрируют, что клетки с дефицитом функции BRCA1/2 и нарушением процессов репарации ДНК отличаются высоким индексом пролиферации и хромосомной нестабильностью [13, 14]. BRCA1/2-ассоциированные опухоли обычно имеют высокую степень злокачественности и характеризуются агрессивным течением, но в то же время обладают высокой чувствительностью к химиотерапевтическим препаратам. Исследования продолжительности жизни больных BRCA1/2-ассоциированным раком яичника показывают, что медиана безрецидивной и общей выживаемости для них достоверно выше по сравнению со спорадическими формами [7, 12, 13].

Жительницы Российской Федерации характеризуются необычно выраженным «эффектом основателя», т.е. значительное число случаев РЯ обусловлено присутствием в популяции так называемых «повторяющихся» аллелей гена BRCA1 [15]. Это обстоятельство в значительной мере облегчает диагностику наследственного РЯ и позволяет привлекать к исследованию достаточно большие группы пациенток.

Цель исследования – анализ опыта BRCA1/2-тестирования пациенток с РЯ.

Материал и методы

В исследование вошли пациентки, проходившие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург) в период с 2010 по 2016 г. по поводу злокачественного новообразования яичника/маточных труб. Всем больным РЯ, направленным на BRCA1/2-тест, выполнялся анализ повторяющихся мутаций BRCA1 5382insC, BRCA1 4153delA, BRCA1 185delAG и BRCA2 6174delT. Выявление этих аллелей проводилось при помощи аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [15]. Анализ клинических характеристик пациенток выполнялся на основе записей в истории болезни.

Результаты

Нами осуществлен пересмотр 599 историй болезни пациенток, проходивших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова по поводу злокачественного новообразования яичника/маточных труб с 2010 по 2016 г. На молекулярно-генетическое исследование были направлены 222 (37 %) пациентки (табл. 1).

Генетический дефект в генах BRCA1/2 был выявлен у 60 (27 %) из 222 пациенток, при этом мутация BRCA1 5382insC обнаружена у 43 (72 %) из 60 женщин-носительниц, BRCA1 4153delA – у 9 (15 %) из 60, BRCA1 185delAG – у 5 (8 %) из 60, BRCA2 6174delT – у 3 (5 %) из 60 пациенток.

Известны 3 основных клинических признака наследственного рака: ранний возраст начала заболевания, наличие первично-множественных опухолей (ПМО) и семейный онкологический анамнез. В соответствии с этими ожиданиями в группе женщин, направленных на генетическую диагностику, было существенно больше больных с одним, двумя или тремя из перечисленных признаков по сравнению с группой пациенток, не проходивших тестирование. В частности, из 222 протестированных больных у 51 (23 %) женщины у ближайших родственников были случаи рака молочной железы (РМЖ) или РЯ, у 15 (6,7 %) наблюдались первично-множественные новообразования, у 85 (38,3 %) диагноз был установлен в возрасте до 50 лет; среди не прошедших генетический анализ отягощенный семейный анамнез имелся у 29 (8 %) из 377 женщин и не было ни

Таблица 1

Общая характеристика клинических групп

Характеристика групп больных	Пациентки, направленные на генетическое тестирование			Пациентки, не проходившие генетическое тестирование (n=377)	Все пациентки (n=599)	Носительницы мутаций BRCA1/2 vs пациентки без мутаций	p*	
	Обнаружена мутация BRCA1/2 (n=60)	Мутации BRCA1/2 не обнаружены (n=162)	Всего (n=222)				Направленные на генетическое тестирование vs не направленные пациентки	Пациентки без мутаций vs не направленные на генетическое тестирование
Средний возраст на момент постановки диагноза, возрастной диапазон, лет	52,1 (39–75)	54,3 (20–84)	53,7 (20–84)	54,8 (17–86)	54,4 (17–86)	0,1	0,14	0,32
Ранний возраст постановки диагноза (≤ 50 лет)	27 (45 %)	58 (35,8 %)	85 (38,3 %)	120 (31,8 %)	205 (34,2 %)	0,3	0,1	0,4
Наличие отягощённого семейного анамнеза**	31 (52 %)	20 (12 %)	51 (23 %)	29 (8 %)	80 (13,3 %)	<0,0001	<0,0001	0,1
Наличие первично-множественных опухолей (ПМО)	12 (20 %)	3 (2 %)	15 (6,7 %)	0 (0 %)	15 (2,5 %)	<0,0001	<0,0001	0,04
Наличие признаков наследственного рака (семейный анамнез / ранний возраст / полинеоплазия)								
Три признака	4 (6,6 %)	0 (0 %)	4 (1,8 %)	0 (0 %)	4 (0,6 %)	0,006	0,04	1
Два признака	12 (20 %)	4 (2,4 %)	16 (7,2 %)	10 (2,7 %)	26 (4,3 %)	<0,0001	0,02	0,9
Один признак	33 (55 %)	65 (40,1 %)	98 (44 %)	43 (11,4 %)	141 (23,5 %)	0,07	<0,0001	<0,0001
Стадия заболевания								
Ранний РЯ	2 (4 %)	29 (18 %)	31 (14 %)	119 (31 %)	150 (25 %)	0,01	<0,0001	0,001
Распространенный РЯ	58 (96 %)	133 (82 %)	191 (86 %)	258 (69 %)	449 (75 %)			

Примечание: * – для статистической обработки данных использовались критерий χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера, критерий Стьюдента; ** – злокачественные опухоли яичника и/или молочной железы у матери, дочери, родной сестры.

одной пациентки с множественными опухолями ($p < 0,0001$ для обоих сравнений). Кроме этого, в группе направленных на молекулярную диагностику была выявлена значительно более высокая доля случаев распространённого РЯ (191 (86 %) из 222, vs 258 (69 %) из 377 не направленных на тестирование женщин, $p < 0,0001$).

В нашем исследовании у всех пациенток с тремя признаками наследственного рака была обнаружена мутация BRCA1/2 (100 %, у 4 из 4 больных), с двумя признаками – у 75 % (у 12 из 16 больных), с одним признаком – у 33 % (у 33 из 98 больных) (табл. 1). Существенно, что среди женщин без клинических характеристик, позволяющих заподозрить наследственную форму рака, частота выявления генетических дефектов BRCA1/2 достигла (у 11 (10,6 %) из 104 пациенток).

Средний возраст больных с BRCA1/2-ассоциированным РЯ составил 52,1 года и был

несколько ниже, чем у пациенток без мутаций (54,3 года) (табл. 1). Следует отметить, что у пациенток, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург), средний возраст составлял всего 54,4 года, что примерно на 5 лет меньше, чем общероссийский показатель для больных РЯ, равный 59 годам [2]. Наследственные дефекты BRCA1/2 чаще встречались у пациенток до 50 лет – у 27 (31 %) из 85 больных, чем в группе женщин старше 50 лет – у 33 (24 %) из 137 пациенток, ($p = 0,12$). Тем не менее более половины выявленных BRCA-носительниц – 33 (55 %) из 60 – на момент постановки диагноза РЯ были старше 50 лет.

У пациенток с первично-множественными опухолями (синхронными и метастатическими) частота мутаций составила 80 % (у 12 из 15 больных), а в группе пациенток, у которых на момент обследования выявлялся только РЯ, – 23 % (у 48 из 207

Таблица 2

Случаи злокачественных опухолей у родственников

Характеристика групп больных	Пациентки, направленные на генетическое тестирование			Пациентки, не прошедшие генетическое тестирование (n=377)	Все пациентки (n=599)	Носительницы мутаций BRCA1/2 vs пациентки без мутаций	p *	
	Обнаружена мутация BRCA1/2 (n=60)	Мутации BRCA1/2 не обнаружены (n=162)	Всего (n=222)				Пациентки, направленные на генетическое тестирование vs не направленные	Пациентки без мутаций vs не направленные на генетическое тестирование
Злокачественные опухоли у родственников (в любой генерации)	49 (82 %)	69 (42 %)	118 (53 %)	132 (35 %)	250 (42 %)	<0,0001	<0,0001	0,1
РЯ в 1 линии родства**	12 (33 %)	10 (6 %)	22 (10 %)	11 (3 %)	33 (5,5 %)	0,004	0,0006	0,09
РМЖ в 1 линии родства	19 (31 %)	10 (6 %)	29 (13 %)	18 (5 %)	47 (8 %)	<0,0001	0,0005	0,5
РЯ во 2 линии родства**	9 (15 %)	2 (1 %)	11 (5 %)	9 (2 %)	20 (3,3 %)	<0,0001	0,1	0,5
РМЖ во 2 линии родства	11 (16 %)	11 (7 %)	22 (10 %)	10 (3 %)	32 (5,3 %)	0,02	0,0003	0,03
Рак желудка	9 (15 %)	18 (11 %)	27 (12 %)	25 (7 %)	52 (8,7 %)	0,5	0,03	0,08
В 1 линии родства	4 (7 %)	3 (1,8 %)	7 (3 %)	16 (4,5 %)	23 (3,8 %)	0,09	0,7	0,2
Во 2 линии родства	5 (8 %)	15 (9,2 %)	20 (9 %)	9 (2,5 %)	29 (4,8 %)	1	0,0006	0,0009
Рак поджелудочной железы и желчевыводящих путей	3 (5 %)	3 (2 %)	6 (2,7 %)	5 (1 %)	11 (1,8 %)	0,3	0,3	0,7
В 1 линии родства	2 (3,3 %)	1 (0,7 %)	3 (1,4 %)	3 (0,6 %)	6 (1 %)	0,2	0,7	1
Во 2 линии родства	1 (1,7 %)	2 (1,3 %)	3 (1,4 %)	2 (0,4 %)	5 (0,8 %)	1	0,4	0,6
Рак предстательной железы	0 (0 %)	1 (0,6 %)	1 (0,5 %)	5 (1 %)	6 (1 %)		0,4	0,7
В 1 линии родства		1 (0,6 %)	1 (0,5 %)	4 (0,8 %)	5 (0,8 %)	1	0,7	1
Во 2 линии родства		0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)		1	1
Рак легкого	3 (5 %)	8 (5 %)	11 (5 %)	19 (5 %)	30 (5 %)	1	1	1
В 1 линии родства	2 (3,3 %)	2 (1,3 %)	4 (1,8 %)	14 (3,7 %)	18 (3 %)	0,3	0,2	0,2
Во 2 линии родства	1 (1,7 %)	6 (3,8 %)	7 (3 %)	5 (1,3 %)	12 (2 %)	0,7	0,1	0,1
Рак почки	0 (0 %)	3 (2 %)	3 (1,4 %)	3 (0,7 %)	6 (1 %)		0,7	0,4
В 1 линии родства		2 (1,3 %)	2 (1 %)	3 (0,7 %)	5 (0,8 %)	0,5	1	0,6
Во 2 линии родства		1 (0,7 %)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1 (0,2 %)		0,3	0,3
Колоректальный рак	2 (3 %)	7 (4 %)	9 (4 %)	16 (4 %)	25 (4,2 %)	1	1	1
В 1 линии родства	2 (3 %)	2 (1,1 %)	4 (1,8 %)	10 (2,5 %)	14 (2,3 %)	0,3	0,6	0,5
Во 2 линии родства	0 (0 %)	5 (2,9 %)	5 (2,3 %)	6 (1,5 %)	11 (1,8 %)	0,3	0,5	0,3
Гемобласты	1 (1,5 %)	2 (1 %)	3 (1,4 %)	11 (3 %)	14 (2,3 %)	1	0,3	0,4
В 1 линии родства	1 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	6 (1,6 %)	7 (1,2 %)	0,3	0,3	0,2
Во 2 линии родства	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)	5 (1,4 %)	7 (1,2 %)	1	1	1
Рак пищевода	2 (3 %)	2 (1 %)	4 (1,8 %)	3 (0,7 %)	7 (1,2 %)	0,3	0,4	0,6
В 1 линии родства	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (0,7 %)	3 (0,5 %)		0,3	0,6
Во 2 линии родства	2 (3 %)	2 (1 %)	4 (1,8 %)	0 (0 %)	4 (0,7 %)	0,3	0,01	0,09
Рак тела матки	2 (3 %)	3 (2 %)	5 (2,3 %)	14 (4 %)	19 (3,2 %)	0,6	0,5	0,4
В 1 линии родства	1 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	7 (2 %)	8 (1,3 %)	0,3	0,3	0,1
Во 2 линии родства	1 (1,5 %)	3 (2 %)	4 (1,8 %)	7 (2 %)	11 (1,8 %)	1	1	1
Рак щитовидной железы	0 (0 %)	3 (2 %)	3 (1,4 %)	1 (0,3 %)	4 (0,7 %)		0,1	0,08
В 1 линии родства		2 (1,3 %)	2 (1 %)	1 (0,3 %)	3 (0,5 %)	0,5	0,3	0,2
Во 2 линии родства		1 (0,7 %)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1 (0,2 %)		0,4	0,3
Рак гортани	4 (7 %)	2 (1 %)	6 (2,7 %)	6 (1,5 %)	12 (2 %)	0,04	0,4	1
В 1 линии родства	4 (7 %)	0 (0 %)	4 (1,8 %)	3 (0,8 %)	7 (1,2 %)	0,005	0,4	0,6
Во 2 линии родства	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)	3 (0,8 %)	5 (0,8 %)	1	1	0,6
Другие опухоли	1 (1,5 %)	1 (0,6 %)	2 (1 %)	11 (3 %)	13 (2,2 %)	0,5	0,1	0,1
В 1 линии родства	1 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	7 (1,9 %)	8 (1,3 %)	0,3	0,3	0,1
Во 2 линии родства	0 (0 %)	1 (0,6 %)	1 (0,5 %)	4 (1,1 %)	5 (0,8 %)	1	0,7	1

Примечание: * – для статистической обработки данных использовался точный критерий Фишера; ** – родственники первой линии родства – мать, родная сестра, родной брат, отец, дочь, сын; родственники второй линии родства – двоюродная сестра, двоюродный брат, бабушка, дедушка, тетя, дядя.

Таблица 3

Морфологические типы опухолей

Гистологический тип опухоли	Пациентки, направленные на генетическое тестирование			Пациентки, не проходившие генетическое тестирование (n=377)	Все пациентки (n=599)	Носительницы мутаций <i>BRCA1/2</i> vs пациентки без мутаций	p*	
	Обнаружена мутация <i>BRCA1/2</i> (n=60)	Мутации <i>BRCA1/2</i> не обнаружены (n=162)	Всего (n=222)				Пациентки, направленные на генетическое тестирование vs не направленные	Пациентки без мутаций vs не направленные на генетическое тестирование
Серозная карцинома высокой степени злокачественности (high grade)	56 (93 %)	124 (77 %)	180 (81 %)	244 (65 %)	424 (71 %)	0,004	<0,0001	0,007
Серозная карцинома низкой степени злокачественности (low grade)	0 (0 %)	6 (4 %)	6 (2,7 %)	18 (5 %)	24 (4 %)	0,2	0,3	0,7
Эндометриоидная карцинома	0 (0 %)	5 (3 %)	5 (2,3 %)	11 (3 %)	16 (2,7 %)	0,3	0,8	1
Светлоклеточная карцинома	0 (0 %)	10 (6 %)	10 (4,5 %)	11 (3 %)	21 (3, %)	0,07	0,4	0,09
Смешанная карцинома	1 (1,6 %)	3 (2 %)	4 (1,8 %)	10 (2 %)	14 (2,3 %)	1	0,6	0,8
Карцинома маточной трубы	2 (3 %)	1 (1 %)	3 (1,4 %)	16 (4 %)	19 (3,2 %)	0,2	0,06	0,03
Пограничная муцинозная опухоль	0 (0 %)	2 (1,4 %)	2 (0,9 %)	5 (1 %)	7 (1,2 %)	1	1	1
Пограничная серозная опухоль	1 (1,6 %)	4 (2,6 %)	5 (2,3 %)	28 (7 %)	32 (5,3 %)	1	0,008	0,03
Муцинозная карцинома	0 (0 %)	7 (4 %)	7 (3,2 %)	28 (7 %)	35 (5,8 %)	0,2	0,03	0,3
Карциносаркома	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (0,7 %)	3 (0,5 %)	1	0,3	0,6
Первичный перитонеальный рак	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	1	1	1
Неклассифицируемая опухоль	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (0,7 %)	3 (0,5 %)	1	0,3	0,6

Примечание: * – для статистической обработки данных использовался точный критерий Фишера.

больных) ($p < 0,0001$). Спектр полинеоплазий у носительниц мутации в гене *BRCA1* был представлен РМЖ, РЯ, раком маточной трубы, тела матки; у носительниц мутации в гене *BRCA2* – РЯ и раком щитовидной железы. При подробном анализе случаев первично-множественных новообразований установлено, что средний возраст женщин, у которых развилась первая опухоль, составил 44 года (диапазон от 35 до 52 лет), вторая опухоль – 51 год (диапазон от 42 до 61 года). У 8 (13 %) из 60 носительниц наследственных мутаций развились две опухоли, у 4 (6 %) из 60 – более двух опухолей. Средний интервал между появлением «первого» и

«второго» новообразования составил 7 лет, «второго» и «третьего» – также 7 лет.

Частота мутаций у пациенток, имеющих родственников первой линии, больных РМЖ или РЯ, составила 61 % (у 31 больной из 51), второй линии – также 61 % (у 20 пациенток из 33). У родственников пациенток с *BRCA1/2*-ассоциированным раком чаще встречались злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы и желчевыводящих путей, однако различия оказались статистически недостоверными (табл. 2).

Анализ распределения больных РЯ по стадиям показал, что у носительниц мутации в генах

BRCA1/2 чаще встречалась распространенная форма опухолевого процесса – 58 (96 %) из 60 с ПВ–IVB стадией FIGO 2014; в то же время в группе ненаследственного РЯ данная форма заболевания установлена у 133 (82 %) из 162 ($p=0,01$), а в группе нетестированных больных – у 261 (69 %) из 377 (табл. 1).

При изучении морфологических типов опухолей выявлено, что у носительниц мутации преобладает серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности (high grade) (93 %); у пациенток без мутации эта гистологическая разновидность РЯ наблюдалась всего в 77 % случаев ($p=0,004$) (табл. 3).

Обсуждение

Генетический дефект в генах BRCA1/2 был выявлен у 27 % протестированных больных РЯ. Высокая частота мутаций BRCA1/2 в исследуемой группе объясняется тем, что большинство пациенток направлялись на генетическое исследование при наличии признаков наследственного рака. Необходимо отметить, что генетические дефекты BRCA1/2 у больных без клинических признаков наследственного рака обнаружены в 11 (10,6 %) из 104 случаев. При этом более половины пациенток с наследственными мутациями – 33 (55 %) из 60 случаев на момент установки диагноза были старше 50 лет. Также высокой оказалась частота мутаций – 29 (17 %) из 171 у больных с неотягощенным семейным анамнезом. Это наблюдение согласуется с данными литературы, согласно которым около 50 % больных-носительниц мутаций не имеют родственников первой линии родства со злокачественными опухолями яичника и молочной железы [12, 16]. Причиной этому является наследование дефектного гена по отцовской линии и/или неполная пенетрантность мутаций [4]. Представленные результаты свидетельствуют о необходимости проведения ДНК-тестирования всем больным РЯ, вне зависимости от возраста начала заболевания и семейного анамнеза.

По данным литературы, временной интервал между «первым» и «вторым» раком у BRCA-носительниц составляет в среднем 5,7 года [15]. В проанализированной нами выборке «вторые» опухоли у носительниц мутации развивались в среднем с интервалом в 7 лет. Спектр ПМО у пациенток с мутациями в генах BRCA1/2 был представлен РМЖ, РЯ, раком маточной трубы, тела матки, раком щитовидной железы.

Преобладающий морфологический вариант РЯ у носительниц наследственных мутаций в нашей работе – серозная карцинома высокой степени

злокачественности (high grade). В крупном исследовании N. Mavaddat et al. [17] показано, что ведущей гистологической формой РЯ у носительниц мутации является серозная карцинома (67 %), однако встречаются муцинозные (1 %), эндометриоидные (12 %) и светлоклеточные (2 %) опухоли. В нашем исследовании не было выявлено случаев муцинозных, эндометриоидных, светлоклеточных опухолей и первичного перитонеального рака среди женщин с BRCA1/2-мутациями.

В группе BRCA1/2-ассоциированного рака, в отличие от спорадической формы, в большинстве случаев (у 96 % больных) диагноз был установлен при распространенной форме заболевания. Полученные результаты совпадают с литературными данными, согласно которым BRCA1/2-ассоциированные опухоли относятся к злокачественным опухолям яичников II типа и характеризуются агрессивным течением. Выделяют два биологических подтипа РЯ [10]. Первый тип представлен преимущественно муцинозными, светлоклеточными и серозными опухолями низкой степени злокачественности (low grade), часто демонстрирующими признаки микросателлитной нестабильности и содержащими соматические мутации генов BRAF, ARID1A, PTEN, KRAS. Второй тип – опухоли высокой степени злокачественности (high grade), характеризующиеся быстрым распространением. В подавляющем большинстве опухолей второго типа обнаруживаются соматические мутации TP53.

Несмотря на агрессивное течение и выявление распространенных форм заболевания у большинства больных, BRCA1/2-ассоциированные опухоли обладают уникальной чувствительностью к препаратам платины, в том числе и при лечении рецидивов заболевания, что обеспечивает более длительный безрецидивный период и продолжительность жизни по сравнению со спорадическим раком яичника [16, 18, 19].

Заключение

BRCA1/2-ассоциированные опухоли составляют значимую часть злокачественных новообразований яичника, что обуславливает целесообразность генетического тестирования для всех пациенток с РЯ. BRCA1/2-ассоциированные карциномы имеют клинические и морфологические особенности, которые необходимо учитывать при планировании терапии.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 14-25-00111-П.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fact Sheets by Cancer [Internet] URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (дата обращения: 28.01.2017).
2. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных заболеваний органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015; 1: 6–15.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М, 2015. 236.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М., 2016. 250.
5. Worldwide data. World Cancer Research Fund International [Internet]. URL: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data> (дата обращения: 28.01.2017).
6. Staples J., Goodman A. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. InTech, 2012. doi: 10.5772/52888.
7. Konstantinopoulos P.A., Ceccaldi R., Shapiro G.I., D'Andrea A.D. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. Cancer Discov. 2015 Nov; 5 (11): 1137–54. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714.
8. European Society for Medical Oncology. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations, 2015.
9. Moyer V.A., U.S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014 Feb 18; 160 (4): 271–81.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines for detection, prevention, & risk reduction: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. 2015.
11. Kast K., Rhiem K., Wappenschmidt B., Hahnen E., Hauke J., Bluemcke B., Zarghooni V., Herold N., Ditsch N., Kiechle M., Braun M., Fischer C., Dikow N., Schott S., Rahner N., Niederacher D., Fehm T., Gehrig A., Mueller-Reible C., Arnold N., Maass N., Borck G., de Gregorio N., Scholz C., Auber B., Varon-Manteeva R., Speiser D., Horvath J., Lichey N., Wimberger P., Stark S., Faust U., Weber B.H., Emons G., Zachariae S., Meindl A., Schmützler R.K., Engel C.; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. J Med Genet. 2016 Jul; 53 (7): 465–71. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103672.
12. Teixeira N., Mourits M.J., Vos J.R., Kolk D.M., Jansen L., Oosterwijk J.C., Bock G.H. Ovarian cancer in BRCA1/2 mutation carriers: The impact of mutation position and family history on the cancer risk. Maturitas. 2015 Oct; 82 (2): 197–202. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.001.
13. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santarosa M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.C., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature. 2005; 7035 (434): 917–21. doi: 10.1038/nature03445.
14. Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A., Blotta S., Quaresima B., Martelli M.L., Goel A., Barbieri V., Costanzo F., Boland C.R., Venuta S. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. Br J Cancer. 2003 Apr 22; 88 (8): 1285–91.
15. Susptsin E.N., Sherina N.Y., Ponomarova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenko N.N., Shiyonov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmancheyeva A.F., Porhanova N.V., Imyaninov E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. Hered. Cancer Clin. Pract. 2009; 7 (1): 5. doi: 10.1186/1897-4287-7-5.
16. Tan D.S., Kaye S.B. Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2–Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2015; 35: 114–21. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.114.
17. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L., Domchek S.M., Eccles D., Nevanlinna H., Ramus S.J., Spurdle A., Robson M., Sherman M., Mulligan A.M., Couch F.J., Engel C., McGuffog L., Healey S., Sinilnikova O.M., Southey M.C., Terry M.B., Goldgar D., O'Malley F., John E.M., Janavicius R., Tihomirova L., Hansen T.V., Nielsen F.C., Osorio A., Stavropoulou A., Benítez J., Manoukian S., Peissel B., Barile M., Volorio S., Pasini B., Dolcetti R., Putignano A.L., Ottini L., Radice P., Hamann U., Rashid M.U., Hogervorst F.B., Kriege M., van der Luijt R.B.; HEBON, Peock S., Frost D., Evans D.G., Brewer C., Walker L., Rogers M.T., Side L.E., Houghton C.; EMBRACE, Weaver J., Godwin A.K., Schmützler R.K., Wappenschmidt B., Meindl A., Kast K., Arnold N., Niederacher D., Sutter C., Deissler H., Gadzicki D., Preisler-Adams S., Varon-Mateeva R., Schönbuchner I., Gevensleben H., Stoppa-Lyonnet D., Belotti M., Barjhoux L.; GEMO Study Collaborators, Isaacs C., Peshkin B.N., Caldes T., de la Hoya M., Cañadas C., Heikkinen T., Heikkilä P., Aittomäki K., Blanco I., Lazaro C., Brunet J., Agnarsson B.A., Arason A., Barkardottir R.B., Dumont M., Simard J., Montagna M., Agata S., D'Andrea E., Yan M., Fox S.; kConFab Investigators, Rebbeck T.R., Rubinstein W., Tung N., Garber J.E., Wang X., Fredericksen Z., Pankratz V.S., Lindor N.M., Szabo C., Offit K., Sakr R., Gaudet M.M., Singer C.F., Tea M.K., Rappaport C., Mai P.L., Greene M.H., Sokolenko A., Imyaninov E., Toland A.E., Senter L., Sweet K., Thomassen M., Gerdes A.M., Kruse T., Caligo M., Aretini P., Rantala J., von Wachenfeld A., Henriksson K.; SWE-BRCA Collaborators, Steele L., Neuhausen S.L., Nussbaum R., Beattie M., Odunsi K., Sucheston L., Gayther S.A., Nathanson K., Gross J., Walsh C., Karlan B., Chenevix-Trench G., Easton D.F., Antoniou A.C.; Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Jan; 21 (1): 134–47. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.
18. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., Sadetzki S., Ramus S.J., Karlan B.Y., Lambrechts D., Despiere E., Barrowdale D., McGuffog L., Healey S., Easton D.F., Sinilnikova O., Benítez J., Garcia M.J., Neuhausen S., Gail M.H., Hartge P., Peock S., Frost D., Evans D.G., Eeles R., Godwin A.K., Daly M.B., Kwong A., Ma E.S., Lázaro C., Blanco I., Montagna M., D'Andrea E., Nicoletto M.O., Johnatty S.E., Kjaer S.K., Jensen A., Høgdal E., Goode E.L., Fridley B.L., Loud J.T., Greene M.H., Mai P.L., Chetrit A., Lubin F., Hirsh-Yechezkel G., Glendon G., Andrulis I.L., Toland A.E., Senter L., Gore M.E., Gourley C., Michie C.O., Song H., Tyrer J., Whittemore A.S., McGuire V., Sieh W., Kristoffersson U., Olsson H., Borg A., Levine D.A., Steele L., Beattie M.S., Chan S., Nussbaum R.L., Moysich K.B., Gross J., Cass I., Walsh C., Li A.J., Leuchter R., Gordon O., Garcia-Closas M., Gayther S.A., Chanock S.J., Antoniou A.C., Pharoah P.D.; EMBRACE; kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. JAMA. 2012; 4 (307): 382–90. doi: 10.1001/jama.2012.20.
19. Sun C., Li N., Ding D., Weng D., Meng L., Chen G., Ma D. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. PLoS one. 2014; 5 (9). doi: 10.1371/journal.pone.0095285.

Поступила 31.10.17

Принята в печать 15.11.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котив Христина Богдановна, аспирант научного отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: xristinabogdanovna@gmail.com. SPIN-код: 3049-8250.

Городнова Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, научный сотрудник научного отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: t.gorodnova@mail.ru. SPIN-код: 2661-9106.

Иванцов Александр Олегович, кандидат медицинских наук, врач-морфолог, научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: shurikiv@mail.ru. SPIN-код: 8347-0332.

Ивлева Аглия Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: aglayai@inbox.ru. Author ID: 153993.

Алексахина Светлана Николаевна, научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: pamparam24@gmail.com. SPIN-код: 6898-4687.

Манихас Георгий Моисеевич, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Городской клинический онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: manikhas.g@mail.ru. SPIN-код: 3589-2481.

Лисянская Алла Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая онкогинекологическим отделением, Городской клинический онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: lisyanskaya.onc@mail.ru. SPIN-код: 2812-8358.

Саломатов Роман Петрович, врач-онколог онкогинекологического отделения, Городской клинический онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru.

Шушания Майя Семеновна, врач-онколог онкогинекологического отделения, Городской клинический онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru.

Бороденко Марина Владимировна, врач-онколог онкогинекологического отделения, Городской клинический онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru.

Роман Ласло Дюлович, кандидат медицинских наук, доцент, главный онколог Ленинградской области, главный врач Ленинградского областного онкологического диспансера (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: lenonkodispanser@mail.ru. AuthorID: 421971.

Михайлюк Галина Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением, Ленинградский областной онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mikhaylyuk63@mail.ru.

Михеева Ольга Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог гинекологического отделения, Ленинградский областной онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mikheon@gmail.com.

Григорьева Татьяна Геннадьевна, врач-онколог поликлинического отделения, Ленинградский областной онкологический диспансер (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: bora61@inbox.ru.

Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mol.oncology@gmail.com. AuthorID: 274121.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-код: 1909-7323.

Соколенко Анна Петровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: annasokolenko@mail.ru. AuthorID: 153982.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF HEREDITARY OVARIAN CANCER

**K.B. Kotiv¹, T.V. Gorodnova¹, A.O. Ivantsov^{1,2}, A.G. Iyevleva^{1,2},
S.N. Aleksakhina^{1,3}, G.M. Manichas^{4,5}, A.S. Lisyanskaya^{4,5},
R.P. Salomatov⁴, M.S. Shushaniia⁴, M.V. Borodenco⁴, L.D. Roman⁶,
G.I. Mikhailiuk⁶, O.N. Mikheeva⁶, T.G. Grigorieva⁶, I.V. Berlev^{1,7},
E.N. Imyanitov^{1,2,3,7}, A.P. Sokolenko^{1,2}**

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

68, Leningradskaya Str., Pesochny village, 197758-Saint-Petersburg. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru¹

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia²

2, Litovskaya Str., 194100-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: shurikiv@mail.ru²

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia³

7–9, Universitetskaya naberezhnaya, 199034-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: pamparam24@gmail.com³

Saint-Petersburg City Oncological Dispensary Clinic, Saint-Petersburg, Russia⁴

3/5, 2nd Berezovaya alleya, 197022-Saint-Petersburg, Russia E-mail: manikhas.g@mail.ru⁴

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia⁵

6–8, L'va Tolstogo Str., 197022-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: manikhas.g@mail.ru⁵

Leningradskiy regional Oncology Clinic, Saint-Petersburg, Russia⁶

3739, Liteinyi avenue, 191015 Saint-Petersburg. E-mail: lenonkodispanser@mail.ru⁶

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia⁷

41, Kirochnaya Str., 191015-Saint-Petersburg, Russia. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru⁷

Abstract

Germ-line mutations in BRCA1 and BRCA2 genes are the most established risk factors for hereditary breast and ovarian cancers. **The purpose of the study** was to analyze BRCA1/2 testing in ovarian cancer patients.

Materials and methods. We analyzed 222 patients with ovarian cancer (OC) who underwent genetic testing.

Results. Recurrent Slavic mutations in these genes were detected in 60/222 (27%) patients. 104 patients lacked any clinical signs of hereditary form of the disease, however BRCA1/2 genetic defects were identified among 11 (11%) of these women. BRCA1/2-associated carcinomas were characterized by more advanced

stage at diagnosis and predominance of high-grade serous histological tumor subtype. **Conclusion.** These results emphasize the need for BRCA1/2 testing for all patients with OC. BRCA1/2-associated carcinomas have clinical and pathological characteristics, which should be considered while planning therapy.

Key words: hereditary mutations, germinal mutations, BRCA1, BRCA2, ovarian cancer, breast cancer, primary multiple tumors

REFERENCES

1. Fact Sheets by Cancer [Internet]. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (cited: 28.01.2017).
2. Axel E.M. Incidence and Mortality from Malignant Tumors of the Female Reproductive System in Russia. *Oncogynecology*. 2015; (1): 6–15 [in Russian]
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2014. Moscow, 2015; 236. [in Russian]
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow, 2016; 250. [in Russian]
5. Worldwide data. World Cancer Research Fund International [Internet]. URL: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data> (дата обращения: 28.01.2017).
6. Staples J., Goodman A. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *InTech*, 2012. doi: 10.5772/52888.
7. Konstantinopoulos P.A., Ceccaldi R., Shapiro G.I., D'Andrea A.D. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov*. 2015 Nov; 5 (11): 1137–54. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0714.
8. European Society for Medical Oncology. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations, 2015.
9. Moyer V.A. U.S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18; 160 (4): 271–81.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines for detection, prevention, & risk reduction: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. 2015.
11. Kast K., Rhiem K., Wappenschmidt B., Hahnen E., Hauke J., Bluemcke B., Zarghooni V., Herold N., Ditsch N., Kiechle M., Braun M., Fischer C., Dikow N., Schott S., Rahner N., Niederacher D., Fehm T., Gehrig A., Mueller-Reible C., Arnold N., Maass N., Borck G., de Gregorio N., Scholz C., Auber B., Varon-Manteeva R., Speiser D., Horvath J., Lichey N., Wimberger P., Stark S., Faust U., Weber B.H., Emons G., Zachariae S., Meindl A., Schmutzler R.K., Engel C.; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet*. 2016 Jul; 53 (7): 465–71. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103672.
12. Teixeira N., Mourits M.J., Vos J.R., Kolk D.M., Jansen L., Oosterwijk J.C., Bock G.H. Ovarian cancer in BRCA1/2 mutation carriers: The impact of mutation position and family history on the cancer risk. *Maturitas*. 2015 Oct; 82 (2): 197–202. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.001.
13. Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santaros M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.P., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005; 7035 (434): 917–21. doi: 10.1038/nature03445.
14. Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A., Blotta S., Quaresima B., Martelli M.L., Goel A., Barbieri V., Costanzo F., Boland C.R., Venuta S. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer*. 2003 Apr 22; 88 (8): 1285–91.
15. Suspitin E.N., Sherina N.Y., Ponomareva D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenko N.N., Shiyonov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmancheyeva A.F., Porhanova N.V., Imyaninov E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2009; 7 (1): 5. doi: 10.1186/1897-4287-7-5.
16. Tan D.S., Kaye S.B. Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2–Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2015; 35: 114–21. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.114.
17. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L., Domchek S.M., Eccles D., Nevanlinna H., Ramus S.J., Spurdle A., Robson M., Sherman M., Mulligan A.M., Couch F.J., Engel C., McGuffog L., Healey S., Sinilnikova O.M., Southey M.C., Terry M.B., Goldgar D., O'Malley F., John E.M., Janavicius R., Tihomirova L., Hansen T.V., Nielsen F.C., Osorio A., Stavropoulou A., Benitez J., Manoukian S., Peissel B., Barile M., Volorio S., Pasini B., Dolcetti R., Putignano A.L., Ottini L., Radice P., Hamann U., Rashid M.U., Hogervorst F.B., Kriege M., van der Luijt R.B.; HEBON, Peock S., Frost D., Evans D.G., Brewer C., Walker L., Rogers M.T., Side L.E., Houghton C.; EMBRACE, Weaver J., Godwin A.K., Schmutzler R.K., Wappenschmidt B., Meindl A., Kast K., Arnold N., Niederacher D., Sutter C., Deissler H., Gadzicki D., Preisler-Adams S., Varon-Manteeva R., Schönbuchner I., Gevensleben H., Stoppa-Lyonnet D., Belotti M., Barjhoux L.; GEMO Study Collaborators, Isaacs C., Peshkin B.N., Caldes T., de la Hoya M., Cañadas C., Heikkinen T., Heikkilä P., Aittomäki K., Blanco I., Lazaro C., Brunet J., Agnarsson B.A., Arason A., Barkardottir R.B., Dumont M., Simard J., Montagna M., Agata S., D'Andrea E., Yan M., Fox S.; kConFab Investigators, Rebbeck T.R., Rubinstein W., Tung N., Garber J.E., Wang X., Fredericksen Z., Pankrat V.S., Lindor N.M., Szabo C., Offit K., Sakr R., Gaudet M.M., Singer C.F., Tea M.K., Rappaport C., Mai P.L., Greene M.H., Sokolenko A., Imyaninov E., Toland A.E., Senter L., Sweet K., Thomassen M., Gerdes A.M., Kruse T., Caligo M., Aretini P., Rantala J., von Wachenfeld A., Henriksson K.; SWE-BRCA Collaborators, Steele L., Neuhausen S.L., Nussbaum R., Beattie M., Odunsi K., Sucheston L., Gayther S.A., Nathanson K., Gross J., Walsh C., Karlan B., Chenevix-Trench G., Easton D.F., Antoniou A.C.; Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Jan; 21 (1): 134–47. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.
18. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C., Sadetzki S., Ramus S.J., Karlan B.Y., Lambrechts D., Despiere E., Barrowdale D., McGuffog L., Healey S., Easton D.F., Sinilnikova O., Benitez J., Garcia M.J., Neuhausen S., Gail M.H., Hartge P., Peock S., Frost D., Evans D.G., Eeles R., Godwin A.K., Daly M.B., Kwong A., Ma E.S., Lazaro C., Blanco I., Montagna M., D'Andrea E., Nicoletto M.O., Johnatty S.E., Kjær S.K., Jensen A., Høgdall E., Goode E.L., Fridley B.L., Loud J.T., Greene M.H., Mai P.L., Chetrit A., Lubin F., Hirsh-Yecheskel G., Glendon G., Andrulis I.L., Toland A.E., Senter L., Gore M.E., Gourley C., Michie C.O., Song H., Tyrer J., Whittemore A.S., McGuire V., Sieh W., Kristoffersson U., Olsson H., Borg Å., Levine D.A., Steele L., Beattie M.S., Chan S., Nussbaum R.L., Moysich K.B., Gross J., Cass I., Walsh C., Li A.J., Leuchter R., Gordon O., Garcia-Closas M., Gayther S.A., Chanock S.J., Antoniou A.C., Pharoah P.D.; EMBRACE; kConFab Investigators; Cancer Genome Atlas Research Network. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012; 4 (307): 382–90. doi: 10.1001/jama.2012.20.
19. Sun C., Li N., Ding D., Weng D., Meng L., Chen G., Ma D. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *PloS one*. 2014; 5 (9). doi: 10.1371/journal.pone.0095285.

Received 31.10.17

Accepted 15.11.17

ABOUT THE AUTHORS

Khristina B. Kotiv, Postgraduate, Department of Oncogynecology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: xristinabogdanovna@gmail.com. SPIN-code: 3049-8250.

Tatiana V. Gorodnova, MD, PhD, Department of Oncogynecology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: t.gorodnova@mail.ru. SPIN-code: 2661-9106.

Alexandr O. Ivantsov, MD, PhD, Department of Pathomorphology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: shurikiv@mail.ru. SPIN-code: 8347-0332.

Aglaya G. Iyevleva, MD, PhD, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: aglayai@inbox.ru. AuthorID: 153993.

Svetlana N. Aleksakhina, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: pam-param24@gmail.com. SPIN-code: 6898-4687.

Georgiy M. Manichas, MD, Professor, Head of the City clinical oncological dispensary (St.-Petersburg, Russia). E-mail: manikhas.g@mail.ru. SPIN-code: 3589-2481.

Alla S. Lisyanskaya, MD, PhD, Department of Oncogynecology, City clinical oncological dispensary (St.-Petersburg, Russia). E-mail: lisyanskaya.onc@mail.ru. SPIN-code: 2812-8358.

Roman P. Salomatov, MD, Department of Oncogynecology, City clinical oncological dispensary (St.-Petersburg, Russia). E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru.

Maya S. Shushaniia, MD, Department of Oncogynecology, City clinical oncological dispensary (St.-Petersburg, Russia). E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru.

Marina V. Borodenko, MD, Department of Oncogynecology, City clinical oncological dispensary (St.-Petersburg, Russia). E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru.

Lazlo D. Roman, MD, PhD, Head of the Leningrad Regional Oncology Center (St.-Petersburg, Russia). E-mail: lenonkodispenser@mail.ru. AuthorID: 421971.

Galina I. Mikhailiuk, MD, PhD, Department of Oncogynecology, Leningrad Regional Oncology Center (St.-Petersburg, Russia). E-mail: mikhaylyuk63@mail.ru.

Olga N. Mikheeva, MD, PhD, Department of Oncogynecology, Leningrad Regional Oncology Center (St.-Petersburg, Russia). E-mail: mikheon@gmail.com.

Tatiana G. Grigorieva, MD, PhD, Department of Oncogynecology, Leningrad Regional Oncology Center (St.-Petersburg, Russia). E-mail: bora61@inbox.ru.

Igor V. Berlev, MD, DSc, Department of Oncogynecology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: mol.oncology@gmail.com. AuthorID: 274121.

Evgeny N. Imyanitov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru. SPIN-code: 1909-7323.

Anna P. Sokolenko, MD, PhD, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia). E-mail: annasokolenko@mail.ru. AuthorID: 153982.

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-41-46

УДК: 618.19-006.66:577-29

Для цитирования: Жидкова Е.М., Кузин К.А., Тилова Л.Р., Савинкова А.В., Борисова О.И., Лаврова М.Д., Максимова В.П., Кирсанов К.И., Якубовская М.Г., Лесовая Е.А. Сравнительный анализ биологических эффектов селективного агониста глюкокортикоидного рецептора CPdA на клеточные линии рака молочной железы различных молекулярных подтипов. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 41–46. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-41-46.

For citation: Zhidkova E.M., Kuzin K.A., Tilova L.R., Savinkova A.V., Borisova O.I., Lavrova M.D., Maximova V.P., Kirsanov K.I., Yakubovskaya M.G., Lesovaya E.A. Comparative analysis of biological effects of selective activator of the glucocorticoid receptor CPdA on different subtypes of breast cancer cell lines. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 41–46. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-41-46.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ СЕЛЕКТИВНОГО АГОНИСТА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА CPdA НА КЛЕТОЧНЫЕ ЛИНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ

Е.М. Жидкова¹, К.А. Кузин¹, Л.Р. Тилова¹, А.В. Савинкова¹,
О.И. Борисова¹, М.Д. Лаврова², В.П. Максимова¹, К.И. Кирсанов¹,
М.Г. Якубовская¹, Е.А. Лесовая^{1,3}

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия¹

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: zhidkova_em@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,
г. Москва, Россия²

125047, г. Москва, Миусская площадь, 9. E-mail: mahoony@mail.ru²

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Рязань, Россия³

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9. E-mail: lesovenok@yandex.ru³

Аннотация

Глюкокортикоиды (GC) широко применяются в терапии рака молочной железы (РМЖ) в качестве средств сопроводительной терапии для снижения побочных эффектов цитостатических препаратов. При этом GC могут проявлять собственное про- или антипролиферативное действие на клетки РМЖ, в зависимости от их молекулярно-биологического подтипа, что, в свою очередь, может улучшать или ухудшать прогноз терапии. Кроме того, применение GC ведет к развитию побочных эффектов. Реализация биологического действия GC осуществляется путем активации глюкокортикоидного рецептора (GR) по двум механизмам: транс-репрессии, обуславливающей терапевтический эффект GC, и транс-активации, с которой связаны побочные эффекты, резистентность к цитотоксическим препаратам, а также прогрессия и метастазирование РМЖ. Ранее в нашей лаборатории было показано, что соединение класса селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора (SEGRA) Compound A (CpdA) проявляет GR-зависимый противоопухолевый эффект на моделях гомеобластозов *in vitro*, не запуская при этом механизм транс-активации GR. Цель исследования – изучение биологической активности CpdA в отношении РМЖ с различными молекулярными характеристиками на клеточных моделях *in vitro*. В ходе работы было показано антипролиферативное действие CpdA на клетки РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов и его способность вызывать транс-реессию GR-зависимых генов, не вызывая транс-активации. Сравнительный анализ эффектов CpdA и дексаметазона показал, что SEGRA потенциально являются более безопасными и эффективными препаратами как для использования в качестве средств поддерживающей терапии, так и для возможного адъюванта при проведении химиотерапии.

Ключевые слова: молекулярные подтипы рака молочной железы, глюкокортикоиды, селективные агонисты глюкокортикоидного рецептора, Compound A, CpdA.

Глюкокортикоиды (GC) широко используются в клинической практике, в том числе при лечении онкологических заболеваний. В терапии рака молочной железы (РМЖ) GC применяют в качестве адъювантов для расширения терапевтических интервалов и снижения побочных эффектов цитотоксических препаратов. Однако длительное применение GC может вызвать резистентность к противоопухолевым препаратам и способствовать прогрессии и метастазированию РМЖ [1].

Биологические эффекты GC реализуются посредством активации глюкокортикоидного рецептора (рис. 1). Терапевтические эффекты GC реализуются через ДНК-независимую транскрепессию, приводящую к аресту клеточного цикла и гибели опухолевых клеток. Развитие побочных эффектов опосредовано запуском механизма трансаактивации, для которого необходима димеризация GR [2–4]. Селективные агонисты GR, такие как Compound A, блокируют способность рецептора к димеризации и избирательно запускают в клетках механизм транскрепессии [3–5]. Ранее нами и другими исследователями было показано, что данное соединение проявляет GR-зависимый противоопухолевый эффект *in vitro* и *in vivo* на моделях острого лимфобластного лейкоза, рака простаты и др. [4–7].

Цель исследования – изучение антипролиферативной активности, транскрепессорного и трансаактивационного потенциала селективного агониста глюкокортикоидного рецептора (CpdA) на клеточных моделях РМЖ различных подтипов *in vitro* в сравнении с дексаметазоном.

Материал и методы

Клеточные культуры. Клеточные линии аденокарциномы человека MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-453 и клетки эпителия молочной железы человека HBL-100 культивировали в стандартной среде DMEM («ПанЭко», Россия), содержащей 10 % эмбриональную сыворотку телят, пенициллин

(50 ед/мл) и стрептомицин (50 ед/мл) («ПанЭко», Россия) при 37 °C в атмосфере 5 % CO₂.

Определение кинетики пролиферации. Клетки (плотность посева 5000 кл/мл) культивировали в течение 10 сут в присутствии CpdA, дексаметазона (Dex) («KRKA», Словения) в концентрациях 0–10 мкМ, или растворителя (0,01 % ДМСО). Подсчет клеток проводили каждые 48 ч с помощью камеры Горяева.

Проточная цитофлуориметрия. Распределение клеток по фазам клеточного цикла после 24 ч обработки 100 мкМ CpdA/Dex исследовали с помощью метода проточной цитофлуориметрии с окраской йодистым пропидием (PI), как описано ранее [7].

Количественная полимеразная цепная реакция, сопряженная с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Реакцию обратной транскрипции, количественный ПЦР-анализ в режиме реального времени и оценку изменения экспрессии исследуемой мРНК проводили, как описано ранее [8]. Праймеры для амплификации были сконструированы с помощью базы данных Primer-Bank и пакета программ Oligo 6. Последовательности использованных праймеров для *RPL27* F: ACCGCTACCCCGCAAAGTG, R: CCCGTCGGGCCTTGCGTTTA; *INOS* F: CGGCCATCACCGTGTTCCTCC, R: TGCAGTCGAGTGGTGGTCCA; *FKBP51* F: GAATGGTGAGGAAACGCCGAT, R: TGC-CAAGACTAAAGACAAATGGT; *CCND1* F: GCTGGAGCCCGTGAAAAAGA, R: CTC-CGCCTCTGGCATTTTG; *CCND2* F: CTACCTTCCGCAGTGCTCCTA, R: CCCA-GCCAAGAAACGGTCC; *CCND3* F: TACCCGCCATCCATGATCG, R: AGGCAGTCACTTCAGTGC; *COX2* F: CCGGGTACAATCGCACTTAT, R: GGCGCTCAGCCATACAG.

Статистическая обработка данных. Все эксперименты выполнены в трех повторах. Средние значения и среднеквадратичные отклонения рассчитывали с помощью пакета программ Microsoft

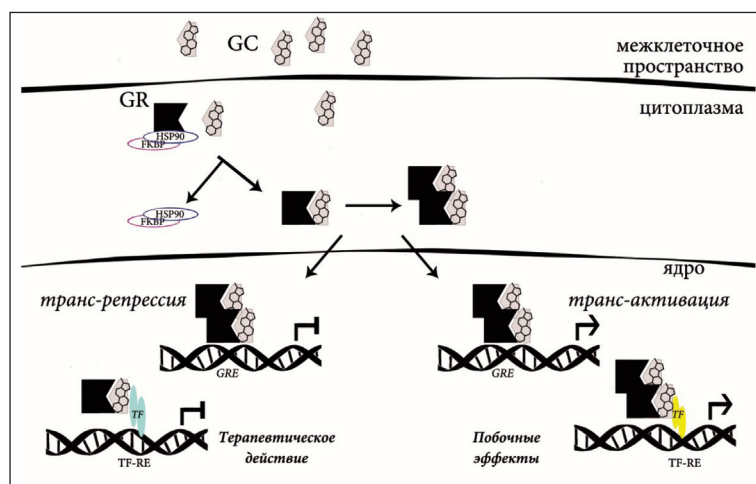


Рис. 1. Механизмы активации глюкокортикоидного рецептора.

Примечание: GC – глюкокортикоид, GR – глюкокортикоидный рецептор, TF – фактор транскрипции, RE – респонсивный элемент

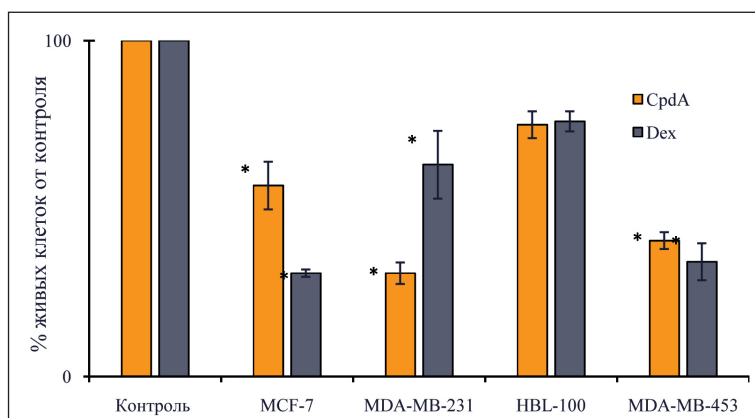


Рис. 2. Число жизнеспособных клеток на 10-е сут обработки (за 100 % принято число клеток в контрольных лунках).
Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$)

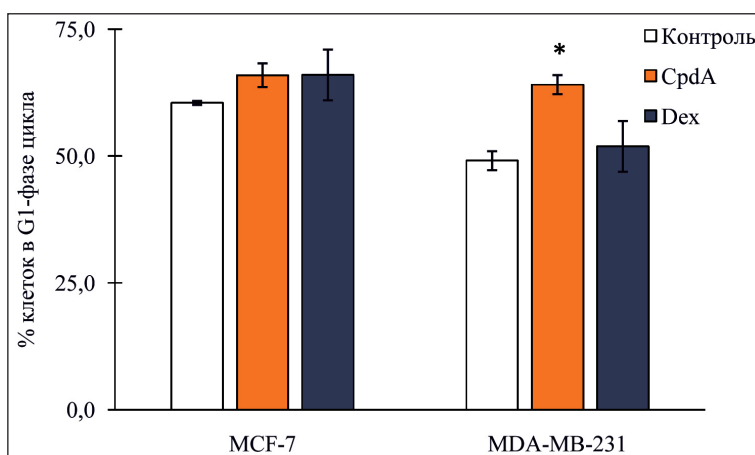


Рис. 3. Относительное число (%) клеток MCF-7 и MDA-MB-231 в G1-фазе клеточного цикла. Клетки культивировали с Dex, CpдA или растворителем в течение 24 ч. Анализ проводили методом проточной цитофлуориметрии, с окрашиванием PI.
Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$)

Excel. Для определения статистической значимости выявленных различий использовали парный двухвыборочный t-тест Стьюдента для средних.

Результаты и обсуждение

Для проведения исследования были выбраны 3 клеточные линии РМЖ различных подтипов: MCF-7 (люминальный А), MDA-MB-231 (базально-подобный), MDA-MB-453 (HER2-положительный); а также линия HBL-100 (ER-отрицательные клетки эпителия молочной железы).

Антипролиферативный эффект CpдA на клетки РМЖ. Было показано, что эффекты CpдA и Dex заметно различаются для клеточных линий РМЖ различных подтипов (рис. 2). Эффект CpдA на клетки MDA-MB-231 оказался в два раза сильнее эффекта на клетки люминального подтипа РМЖ, в то время как дексаметазон проявил наиболее выраженное действие на клетки линии MCF-7. Для клеточных линий HER2-положительного подтипа не наблюдается существенных различий в эффектах CpдA и Dex.

Влияние CpдA на клеточный цикл. Известно, что глюкокортикоиды подавляют клеточное деление,

вызывая клеточный арест лимфоидных клеток и остеобластов за счет снижения уровня D-циклинов [3, 8]. Нами было показано, что CpдA, наравне с дексаметазоном, тормозит клеточное деление, индуцируя арест клеток линий MCF-7 и MDA-MB-231 в G1-фазе (рис. 3).

Трансрессорный и трансактивационный потенциал CpдA. Для оценки запуска транс-активации нами был выбран ген *FKBP51* (FK506 Binding Protein 51). Показано, что CpдA, в отличие от классических GC, не проявляет транс-активационного потенциала в клетках MCF-7 и слабо индуцирует транс-активационный механизм в клетках MDA-MB-231. В то же время CpдA индуцирует запуск трансрессии на уровне, близком к дексаметазону. Этот эффект более выражен в клетках люминального подтипа РМЖ, чем базальноподобного (рис. 4).

Заключение

CpдA, как и дексаметазон, обладает антипролиферативным эффектом на клетки различных подтипов РМЖ, а также подавляет экспрессию

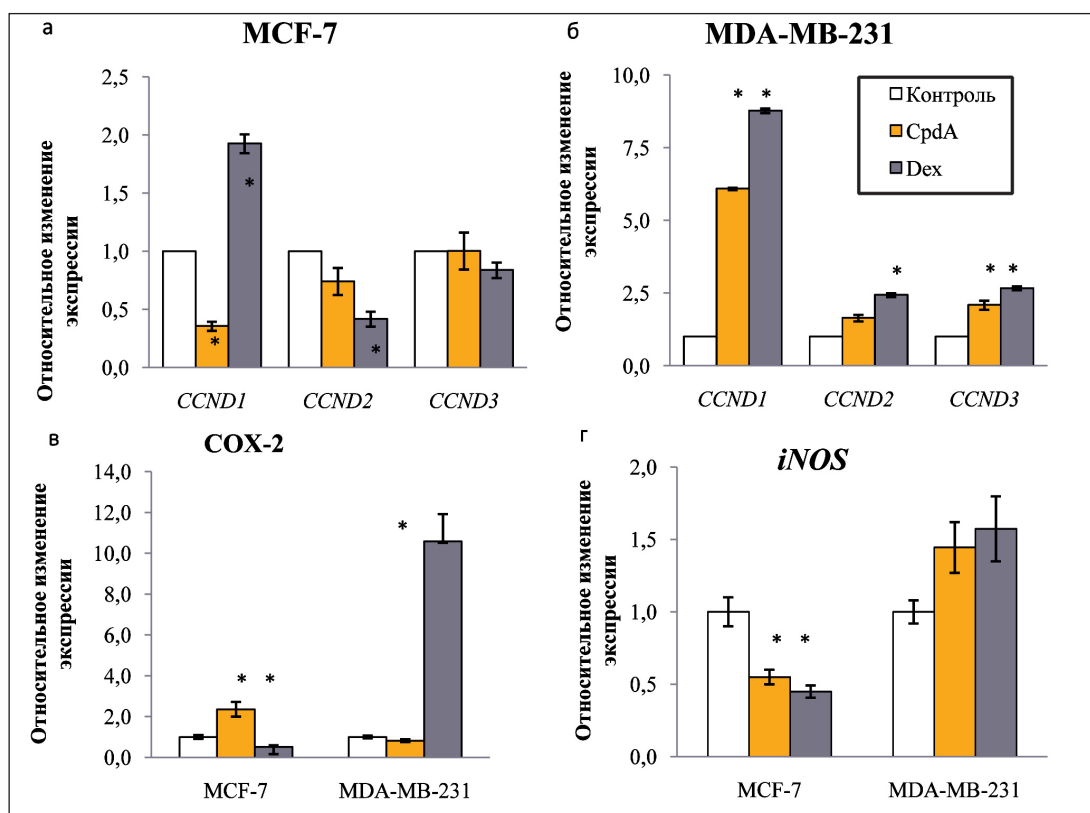


Рис. 4. Влияние Dex и Cpda на экспрессию циклинов (а, б), COX-2 (в) и iNOS (г) в клетках MCF-7 и MDA-MB-231. Клетки инкубировали с Dex, Cpda или растворителем в течение 4 ч. Уровень экспрессии определяли методом ОТ-ПЦР. Количество ПЦР-продуктов нормализовали по количеству ПЦР-продукта рибосомного белка L27 (Rpl27). Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$)

генов, *CCND1,2* и *iNOS* в клетках MCF-7. Важно, что эффекты Cpda для клеток различных подтипов РМЖ заметно отличаются: Cpda обладает максимальным антипролиферативным эффектом на клетки базальноподобного подтипа РМЖ. Полученные результаты являются основанием для дальнейшего изучения SEGRA (в частности, Cpda)

как потенциальных противоопухолевых агентов для терапии базальноподобного подтипа РМЖ, а также как возможную альтернативу ГС в качестве средств сопроводительной терапии.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РНФ (проект 17-75-20124) и РФФИ (проекты 16-04-01410 и 15-04-04006).

ЛИТЕРАТУРА

1. Lippman M., Bolan G., Huff K. The effects of glucocorticoids and progesterone on hormone-responsive human breast cancer in long-term tissue culture. *Cancer Res.* 1976 Dec; 36 (12): 4602–9.
2. Adcock I.M. Molecular mechanisms of glucocorticosteroid actions. *Pulm Pharmacol Ther.* 2000; 13 (3): 115–26. doi:10.1006/pupt.2000.0243.
3. Schäcke H., Rehwinkel H. Dissociated glucocorticoid receptor ligands. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004 May; 5(5): 524–8.
4. Lesovaya E., Yemelyanov A., Swart A.C., Swart P., Haegeman G., Budunova I. Discovery of Compound A – a selective activator of the glucocorticoid receptor with anti-inflammatory and anti-cancer activity. *Oncotarget.* 2015 Oct 13; 6 (31): 30730–44. doi: 10.18632/oncotarget.5078.
5. Lesovaya E.A., Yemelyanov A.Y., Kirsanov K.I., Yakubovskaya M.G., Budunova I.V. Antitumor effect of non-steroid glucocorticoid receptor

ligand Cpda on leukemia cell lines CEM and K562. *Biochemistry (Mosc).* 2011 Nov; 76 (11): 1242–52. doi: 10.1134/S000629791111006X.

6. Moran T.J., Gray S., Mikosz C.A., Conzen S.D. The glucocorticoid receptor mediates a survival signal in human mammary epithelial cells. *Cancer res.* 2000 Feb 15; 60 (4): 867–72.

7. Савинкова А.В., Тилова Л.Р., Борисова О.И., Жидкова Е.М., Кузин К.А., Кирсанов К.И., Белицкий Г.А., Будунова И.В., Якубовская М.Г., Лесовая Е.А. Противоопухолевый эффект энантиомеров Cpda in vitro на модели острого лимфобластного лейкоза. *Российский биотерапевтический журнал.* 2017; 16 (1): 61–9. doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-61-69.

8. Sánchez I., Goya L., Vallerga A.K., Firestone G.L. Glucocorticoids reversibly arrest rat hepatoma cell growth by inducing an early G₁ block in cell cycle progression. *Cell Growth Differ.* 1993 Mar; 4 (3): 215–25.

Поступила 10.10.17
Принята в печать 1.11.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жидкова Екатерина Михайловна, лаборант-исследователь отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: Zhidkova_EM@mail.ru.

Кузин Константин Александрович, младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: alenka.savinkova@mail.ru.

Тилова Лейла Расуловна, аспирант отдела химического канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: uhtishkachik@mail.ru.

Савинкова Алена Валерьевна, младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: alenka.savinkova@mail.ru.

Борисова Ольга Игоревна, лаборант-исследователь отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: deadsilencium@mail.ru.

Лаврова Мария Дмитриевна, студент ФГБОУ «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» (г. Москва, Россия). E-mail: mahoony@mail.ru

Максимова Варвара Павловна, лаборант-исследователь отдела химического канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: lavarvar@gmail.com

Кирсанов Кирилл Игоревич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией канцерогенных веществ отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: kkirsanov85@yandex.ru. SPIN-код: 7329-7263.

Якубовская Марианна Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: mgyakubovskaya@mail.ru. SPIN-код: 6858-3880.

Лесовая Екатерина Андреевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: lesovenok@yandex.ru. SPIN-код: 7593-2167.

COMPARATIVE ANALYSIS OF BIOLOGICAL EFFECTS OF SELECTIVE ACTIVATOR OF THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR CPdA ON DIFFERENT SUBTYPES OF BREAST CANCER CELL LINES

**E.M. Zhidkova¹, K.A. Kuzin¹, L.R. Tilova¹, A.V. Savinkova¹, O.I. Borisova¹,
M.D. Lavrova², V.P. Maximova¹, K.I. Kirsanov¹, M.G. Yakubovskaya¹,
E.A. Lesovaya^{1,3}**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹

24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: zhidkova_em@mail.ru¹

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia²

9, Miusskaya sq., 125047-Moscow, Russia. E-mail: mahoony@mail.ru²

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Moscow, Russia³

9, Vysokovolt'naya street, 390026-Ryazan, Russia. E-mail: lesovenok@yandex.ru³

Abstract

Glucocorticoids (GCs) are often used as an adjuvant therapy to reduce the adverse effects of chemotherapy in breast cancer patients. Moreover, GCs can display pro-proliferative or anti-proliferative effects on BC cells depending on their molecular subtype. In addition, long-term use of GCs can induce drug resistance and tumor progression. The biological activity of GCs is mediated by glucocorticoid receptor (GR) via either transrepression or transactivation. The anti-inflammatory effects of GCs are thought to be due to transrepression, while side effects, drug resistance and tumor progression/metastasis are associated with transactivation. We have previously demonstrated that Compound A, a selective GR agonist (SEGRA), has a GR-dependent antitumor effect on blood cancer cells *in vitro*, not triggering the GR transactivation. This study was focused on the analysis of the CpdA activity in BC models *in vitro*. We demonstrated the antiproliferative effect of CpdA on BC cells and its ability to induce transrepression of GR-dependent genes such as *CCND1-3*, *COX-2*, *iNOS* without the induction of transactivation. A comparative analysis showed that CpdA was an effective and safe alternative to dexamethasone in adjuvant chemotherapy for breast cancer.

Key words: molecular subtypes of breast cancer, glucocorticoids, selective activators of glucocorticoid receptor, Compound A, CpdA.

REFERENCES

1. Lippman M., Bolan G., Huff K. The effects of glucocorticoids and progesterone on hormone-responsive human breast cancer in long-term tissue culture. *Cancer Res.* 1976 Dec; 36 (12): 4602–9.
2. Adcock I.M. Molecular mechanisms of glucocorticosteroid actions. *Pulm Pharmacol Ther.* 2000; 13 (3): 115–26. doi:10.1006/pupt.2000.0243.
3. Schäcke H., Rehwinkel H. Dissociated glucocorticoid receptor ligands. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004 May; 5 (5): 524–8.
4. Lesovaya E., Yemelyanov A., Swart A.C., Swart P., Haegeman G., Budunova I. Discovery of Compound A – a selective activator of the glucocorticoid receptor with anti-inflammatory and anti-cancer activity. *Oncotarget.* 2015 Oct 13; 6 (31): 30730–44. doi: 10.18632/oncotarget.5078.
5. Lesovaya E.A., Yemelyanov A.Y., Kirsanov K.I., Yakubovskaya M.G., Budunova I.V. Antitumor effect of non-steroid glucocorticoid receptor

ligand CpdA on leukemia cell lines CEM and K562. *Biochemistry (Mosc).* 2011 Nov; 76 (11): 1242–52. doi: 10.1134/S000629791111006X.

6. Moran T.J., Gray S., Mikosz C.A., Conzen S.D. The glucocorticoid receptor mediates a survival signal in human mammary epithelial cells. *Cancer res.* 2000 Feb 15; 60 (4): 867–72.

7. Savinkova A.V., Tilova L.R., Borisova O.I., Zhidkova E.M., Kuzin K.A., Kirsanov K.I., Belitky G.A., Budunova I.V., Yakubovskaya M.G., Lesovaya E.A. Anti-tumor effect of CpdA enantiomers *in vitro* in the model of acute lymphoblastic leukemia. *Russian Journal of Biotherapy.* 2017; 16 (1): 61–9. doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-61-69. [in Russian]

8. Sánchez I., Goya L., Vallerga A.K., Firestone G.L. Glucocorticoids reversibly arrest rat hepatoma cell growth by inducing an early G₁ block in cell cycle progression. *Cell Growth Differ.* 1993 Mar; 4 (3): 215–25.

Received 10.10.17

Accepted 1.11.17

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina M. Zhidkova, Laboratory Research Assistant, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: Zhidkova_EM@mail.ru

Konstantin A. Kuzin, Junior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: kuzin_konstantin@mail.ru

Leyla R. Tilova, Postgraduate, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: uhtishkachik@mail.ru

Alyona V. Savinkova, Junior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: alenka.savinkova@mail.ru

Olga I. Borisova, Laboratory Research Assistant, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: deadsilantium@mail.ru

Maria D. Lavrova, 3-rd-year student of D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (Moscow, Russia). E-mail: mahoony@mail.ru.

Varvara P. Maximova, Laboratory Research Assistant, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: lavarvar@gmail.com.

Kirill I. Kirsanov, PhD, Head of Laboratory of Chemical Carcinogens, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: kkirsanov85@yandex.ru. SPIN-code: 7329-7163.

Marianna G. Yakubovskaya, MD, PhD, DSc, Head of Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: mgyakubovskaya@mail.ru. SPIN-code: 6858-3880.

Ekaterina A. Lesovaya, PhD, Senior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin NMRCO (Moscow, Russia). E-mail: lesovenok@yandex.ru. SPIN-code: 7593-2167.

Для цитирования: Литвяков Н.В., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Дерюшева И.В., Казанцева П.В., Митрофанова И.В., Фролова И.Г., Булдаков М.А., Слонимская Е.М., Чойнзонов Е.Л., Кжышковска Ю.Г., Чердынцева Н.В. Экспрессия макрофаг-ассоциированных генов в опухоли молочной железы: связь с опухолевой прогрессией. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 47–56. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-47-56.

For citation: Litviakov N.V., Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Deryusheva I.V., Kazantseva P.V., Mitrofanova I.V., Frolova I.G., Buldakov M.A., Slonimskaya E.M., Choinzonov E.L., Kzhyshkovska Yu.G., Cherdyntseva N.V. Expression of macrophage-associated genes in breast tumors: relation to tumor progression. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 47–56. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-47-56.

ЭКСПРЕССИЯ МАКРОФАГ-АССОЦИИРОВАННЫХ ГЕНОВ В ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СВЯЗЬ С ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИЕЙ

Н.В. Литвяков^{1,2}, М.М. Цыганов¹, М.К. Ибрагимова^{1,2}, И.В. Дерюшева¹,
П.В. Казанцева¹, И.В. Митрофанова^{1,2}, И.Г. Фролова¹, М.А. Булдаков^{1,2},
Е.М. Слонимская¹, Е.Л. Чойнзонов¹, Ю.Г. Кжышковска^{2,3}, Н.В. Чердынцева^{1,2}

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

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: nvlitv72@yandex.ru¹

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, ул. Ленина, 36. E-mail: nvlitv72@yandex.ru²

Институт трансфузионной медицины и иммунологии, медицинский факультет, Университет Гейдельберга, г. Гейдельберг, Германия³

68167, Германия, г. Гейдельберг, Theodor-Kutzer-Ufer, 1–3. E-mail: Julia.Kzhyshkovska@gmail.com³

Аннотация

Введение. Опухлеассоциированные макрофаги (ОАМ) являются основными клетками врожденного иммунитета, которые регулируют взаимоотношения инфильтрирующих иммунокомпетентных клеток с опухолевыми клетками и с другими компонентами микроокружения, пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, а также могут вовлекаться в реализацию ответа на химиотерапию. **Целью исследования** является оценка прогностической значимости экспрессии маркеров опухолеассоциированных макрофагов YKL39 и CCL18 в опухоли молочной железы до лечения. **Методы.** Было обследовано 96 больных с морфологически верифицированной инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа IIa–IIIb стадии (T1–4N0–3M0), которые в неoadъювантном режиме получали 2–4 курса химиотерапии. У больных оценивали 5-летнюю безметастатическую выживаемость. Уровень экспрессии генов YKL39 и CCL18 оценивали при помощи количественной ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени (qPCR) по технологии TaqMan в опухоли до лечения. При уровне экспрессии гена более 1 (больше, чем в нормальной ткани) говорили о гиперэкспрессии гена. **Результаты.** Уровень экспрессии изучаемых генов не зависел от основных клинико-патологических показателей заболевания. Выявлен существенно более высокий уровень экспрессии исследуемых генов у пациентов с отсутствием отдаленных метастазов в течение 5-летнего наблюдения после лечения. По методу Каплана – Майера было проведено сравнение безметастатической выживаемости у пациентов с гиперэкспрессией указанных генов в опухоли (группа YKL39+CCL18⁺) и с разным сочетанием низкого и высокого уровня экспрессии (YKL39-CCL18⁻, YKL39+CCL18⁺, YKL39-CCL18⁻). Без признаков прогрессирования были живы 100 % (10 из 10) больных, имеющих YKL39+CCL18⁺ макрофагальный фенотип в опухоли, при YKL39+CCL18⁻ фенотипе уровень 5-летней безметастатической выживаемости составил 85 %. Два макрофагальных фенотипа связаны с более низкой 5-летней безметастатической выживаемостью: при YKL39-CCL18⁺ фенотипе – 71 %, при YKL39-CCL18⁻ фенотипе – 69 %. Полученные данные показали ассоциацию экспрессии маркеров ОАМ в опухоли с показателями безметастатической выживаемости у больных раком молочной железы, получавших предоперационное лечение.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухолеассоциированные макрофаги, экспрессия генов, опухолевая прогрессия.

Системная химиотерапия прочно вошла в арсенал противоопухолевых методов, однако при ее применении у 20–40 % онкологических больных наблюдается прогрессирование злокачественного процесса [1–3], основной причиной которого считается клональная эволюция новообразования, которая происходит в условиях терапевтических воздействий и приводит к отбору резистентных клонов опухолевых клеток [4, 5]. Установлено, что принципиальное значение имеют особенности взаимоотношений опухоли и микроокружения в контексте формирования опухолевой экосистемы [6]. Риск метастазирования определяется как биологическими характеристиками опухоли, так и свойствами микроокружения в первичном очаге, а также локальными и системными факторами, влияющими на формирование метастатических ниш [7, 8].

Опухолеассоциированные макрофаги (ОАМ) являются основными клетками врожденного иммунитета, которые регулируют взаимоотношения инфильтрирующих иммунокомпетентных клеток с опухолевыми клетками и с другими компонентами микроокружения, пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, а также могут вовлекаться в реализацию ответа на химиотерапию [8–10]. Показано, что ОАМ часто аккумулируются в опухолях после химио- либо радиотерапии и вносят вклад в неэффективность лечения и рецидивирования опухоли [6, 11]. С одной стороны, иммунная система может способствовать противоопухолевой эффективности ряда химиопрепаратов (циклофосфан, доксорубин, эпирубин, митоксантрон, оксалиплатин, бортезомиб), а также радиотерапии [12]. С другой стороны, химиотерапия может индуцировать активированный ОАМ механизм восстановления поврежденной ткани опухоли, что способствует стимуляции роста опухоли и снижению противоопухолевого действия лекарственных средств [13, 14] за счет продукции колониестимулирующего фактора КСФ-1, увеличения протеазной активности, индукции ферментов, участвующих в инактивации препаратов, защиты стволовых клеток от влияния химиотерапии [11, 15, 16]. Это указывает на то, что макрофаги могут вносить вклад в процессы опухолевой прогрессии, либо способствуя диссеминации злокачественного процесса, либо, наоборот, снижая риск метастазирования.

Важными маркерами функциональной активности макрофагов рассматриваются хитиназоподобные белки (ХПБ), которые продуцируются воспалительными клетками, сочетают в себе свойства цитокинов и факторов роста, их уровень возрастает при воспалительных процессах и различных видах опухолей [17–19]. Авторы настоящей статьи показали, что ключевой регуляторный фактор прогрессирования опухоли, TGF β , активно стимулирует экспрессию ХПБ YKL39 в макрофагах *in vitro* [20]. Это указывает на то, что YKL39

может быть биомаркером субпопуляций проопухолевых макрофагов, прошедших программирование с помощью TGF β в опухолевом микроокружении. Созревание макрофагов в присутствии цитокинов Т-хелперов 2-го типа – IL4 и TGF β – приводит к выраженному повышению экспрессии YKL39, т.е. YKL39 может служить в качестве информативного биомаркера для выявления макрофагального ответа при злокачественных новообразованиях [18].

Хемокин CCL18 промотирует опухолевый рост, способствует инвазии, метастазированию и эпителиально-мезенхимальному переходу при РМЖ [21, 22]. CCL18 обладает иммуносупрессорными свойствами и может ингибировать макрофаги, дендритные клетки, индуцировать дифференцировку Treg лимфоцитов. Хемокин CCL18 способствует созреванию из моноцитов проопухолевых M2 макрофагов в опухоли молочной железы и активно продуцируется опухолеассоциированными макрофагами 2-го типа, но не опухолевыми клетками, что свидетельствует о его ценности для оценки M2 популяции ОАМ [23].

В этой связи актуальным является исследование возможного вклада фенотипа макрофагов в прогрессирование рака молочной железы для понимания механизмов взаимодействия опухоли и микроокружения с целью поиска мишеней для терапевтического воздействия. С другой стороны, на основе патогенетически значимых молекул опухолеассоциированных макрофагов могут быть разработаны новые эффективные маркеры прогноза риска метастазирования и предикторы ответа опухоли на химиотерапию.

Мы проанализировали экспрессию M2 макрофагальных маркеров YKL39 и CCL18 в опухоли до лечения у больных РМЖ, получавших стандартные схемы предоперационной химиотерапии и ретроспективно разделенных на группы с признаками прогрессирования в виде отдаленных метастазов и без них в пятилетний период наблюдения после лечения.

Целью исследования явилась оценка прогностической значимости экспрессии маркеров опухолеассоциированных макрофагов YKL39 и CCL18 в опухоли молочной железы до лечения.

Материал и методы

Было обследовано 96 больных с морфологически верифицированной инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа Па–IIIb (T1–4N0–3M0) стадии (табл. 1), в возрасте 26–68 лет (средний возраст – 48,21 $\pm$ 0,68 года), получавших лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ (г. Томск, Россия). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской Декларацией 1964 г. (исправленной в 1975 г. и 1983 г.) и с разрешения локального этического комитета института. Все пациенты подписали информированное согласие на исследование.

Больные в соответствии с «Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania» [24] в неoadъювантном режиме получали 2–4 курса химиотерапии по схемам: FAC (5-фторурацил – 600 мг/м², адриамицин – 50 мг/м², циклофосфан – 600 мг/м², 1 раз в 3 нед), САХ (циклофосфан – 100 мг/м², внутримышечно, адриамицин – 30 мг/м², внутривенно, капецитабин – 1200 мг/м², перорально), монотерапию таксотером (100 мг/м², часовая инфузия в 1-й день), CMX (циклофосфан – 100 мг/м², внутримышечно, метотрексат – 30 мг/м², внутривенно, капецитабин – 1200 мг/м², перорально), СР (циклофосфан – 750 мг/м², цисплатин – 75 мг/м², внутривенно 1 раз в 3 нед). Через 3–5 нед после неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) проводилась операция в объеме радикальной или подкожной мастэктомии, радикальной резекции, секторальной резекции с аксиллярной лимфаденэктомией или другого вида органосохраняющей операции. Адъювантную химиотерапию, гормональную терапию и лучевую терапию проводили по показаниям.

Эффективность предоперационной химиотерапии оценивали по критериям ВОЗ и Международного противоракового союза (International Union Against Cancer) с помощью УЗИ и/или маммографии, которые проводили до лечения, после 2 курсов НАХТ и перед операцией. Регистрировали полную регрессию (100 % уменьшение опухоли), частичную регрессию (уменьшение объема опухоли более чем на 50 %), стабилизацию (снижение объема менее чем на 50 % или увеличение не более чем на 25 %) и прогрессирование (увеличение объема опухоли более чем на 25 %). Согласно международным рекомендациям, при проведении предоперационной химиотерапии больные РМЖ со стабилизацией или прогрессированием составляют группу с отсутствием ответа на НАХТ, а больные с полной или частичной регрессией – группу с объективным ответом [1].

Для оценки 5-летней безметастатической выживаемости проводилось наблюдение за больными после окончания лечения путем контрольного обследования на первом году через 3 мес, в дальнейшем – 1 раз в 6 мес. При контрольном обследовании выполнялось общеклиническое обследование с ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, спиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием (по показаниям), УЗИ органов брюшной полости, скинтиграфия.

Для молекулярных исследований были использованы биопсийные опухолевые образцы (~10 мм³), взятые под контролем УЗИ до лечения. Образцы опухоли помещали в раствор RNeasy Lysis Buffer (Qiagen, USA) и сохраняли при температуре –80°C (после 24-часовой инкубации при +4°C) для дальнейшего выделения РНК.

Таблица 1

Клинико-патологические параметры обследованных больных РМЖ

Клинико-патологические параметры		Кол-во больных
Возраст, лет	≤45	34 (35 %)
	>45	62 (65 %)
Менструальный статус	Пременопауза	55 (57 %)
	Постменопауза	41 (43 %)
Размер опухоли	T1	11 (12 %)
	T2	72 (75 %)
	T3	5 (5 %)
	T4	8 (8 %)
	N0	42 (44 %)
Лимфогенное метастазирование	N1	41 (43 %)
	N2	5 (5 %)
	N3	8 (8 %)
ER статус	+	64 (67 %)
	-	32 (33 %)
PR статус	+	62 (64 %)
	-	34 (36 %)
HER2 статус	0/+	80 (83 %)
	++	10 (11 %)
	+++	6 (6 %)
Гистологическая форма	Униполярная	62 (64 %)
	Мультиполярная	34 (36 %)
	Люминальный В	68 (71 %)
Молекулярный тип	Трижды негативный	17 (18 %)
	HER2-позитивный	11 (11 %)
	Полная регрессия	9 (10 %)
	Частичная регрессия	57 (59 %)
	Стабилизация	23 (24 %)
Ответ на НАХТ	Прогрессирование	7 (7 %)
	САХ	20 (21 %)
	FAC	48 (50 %)
	CMX	10 (10 %)
	Таксотер	14 (15 %)
Схема НАХТ	СР	4 (4 %)

Тотальная РНК была выделена из 96 биопсийных образцов опухоли до лечения. РНК выделяли с помощью набора RNeasy Plus mini Kit, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Germany, #74134) в соответствии с инструкцией производителя. Для предотвращения деградации РНК в пробирку добавляли ингибитор РНК-аз Ribolock (Thermo Scientific, USA). На спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA) оценивали концентрацию и чистоту выделения РНК. Концентрация РНК составила от 80 до 250 нг/мкл, $A_{260}/A_{280} = 1,95–2,05$; $A_{260}/A_{230} = 1,90–2,31$. Целостность выделенной РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA) и набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, USA #5067–5367). RIN составил 6,6–8,8. Выделенная РНК хранилась при –80°C в низкотемпературном морозильнике (Sanyo,

Таблица 2

Последовательность праймеров и проб исследованных генов

Ген	Ампликон	Последовательность
<i>ACTB</i> NM_001101.3	73 bp	F 5'- gagaagatgacccagatcatgtt -3'
		R 5'- atagcacagcctggatagcaa -3'
<i>GAPDH</i> NM_002046.3	124 bp	Probe FAM 5'- agacctcaacacccagccat -3'BHQ1
		F 5'-gccagccgagccacatc-3'
<i>YKL39</i> (CHI3L2- Chitinase 3 Like 2) NM_001025197	81 bp	R 5'-ggcaacaatatccactttaccaga-3'
		Probe FAM 5'- cgccaatacagaccaaatccg -3'BHQ1
<i>CCL18</i> NM_002988	95 bp	F 5'- aacaacaaggttatcatcaaggac -3'
		R 5'- ttgggattctgtttttgag -3'
		Probe FAM 5'- agtgaagtgtatctctaccagaccat - 3'BHQ1
		F 5'- ccaagccaggtgtcatctct-3'
		R 5'- cttaggtgtgtgtatgtatttt -3'
		Probe FAM 5'- tctgtgtgtacccaataagaagt -3'BHQ1

Примечание: все пробы – FAM →BHQ1; NM – номер последовательности РНК в NCBI Nucleotide Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>); bp – base pair; F – прямой праймер; R – обратный праймер. Все праймеры имеют оригинальный дизайн.

Japan) и использовалась для количественной ПЦР и микроматричных исследований.

Уровень экспрессии генов *YKL39* и *CCL18* оценивали при помощи количественной ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени (qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе RotorGene-6000 (Corbett Research, Australia), как это описано в [26, 27]. Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора RevertAid™ (Thermo Scientific, USA) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. Праймеры и зонды (FAM-BHQ1) были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11.5 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>) (табл. 2). В качестве гена-реферери использовали ген «домашнего хозяйства» фермента *GAPDH* (glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase) и *ACTB* (Actin B) и уровень экспрессии каждого целевого гена нормализовали по отношению к экспрессии *GAPDH* и *ACTB* по методу Pfaffl [28]. В качестве калибратора использовалась пулированная от 10 пациентов РНК, выделенная из нормальной ткани молочной железы, полученной во время операции от больных, которым не проводилась НАХТ. В качестве результата использовалось различие в экспрессии генов интереса *YKL39* и *CCL18* относительно *GAPDH*, *ACTB* и нормальной ткани молочной железы. При превышении уровня 1 (более, чем в нормальной ткани) говорили о гиперэкспрессии гена.

Анализ данных осуществляли при помощи прикладного пакета STATISTICA 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA). Для выборок вычисляли среднее значение (M) и ошибку средней (SE). Уровень статистической значимости различий оценивали при помощи непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Анализ безметастатической выживаемости проведен с использованием метода Каплана – Майера.

Результаты и обсуждение

Мы проанализировали экспрессию M2 макрофагальных маркеров *YKL39* и *CCL18* в опухоли до лечения у больных РМЖ, получавших неоадъювантную химиотерапию, в зависимости от клинического течения злокачественного процесса, который оценивали по наличию или отсутствию отдаленных метастазов в пятилетний период наблюдения.

Рядом авторов показано, что *CCL18* не продуцируется опухолевыми клетками молочной железы, а экспрессируется только в ОАМ, по результатам тестирования белкового продукта *in situ* с использованием иммуногистохимического исследования [22, 29, 30]. Установлено, что макрофаги также служат основным источником хитиназо-подобных белков, в том числе и *YKL39* [31]. Это дает возможность считать, что измеряемая при помощи qPCR экспрессия генов *YKL39* и *CCL18* осуществляется ОАМ и отражает их функционирование. Таким образом, гиперэкспрессия (более 1, за 1 принимается уровень экспрессии в нормальной ткани молочной железы) генов *YKL39* и/или *CCL18*, определяемая qPCR, показывает наличие высокой M2⁺ макрофагальной инфильтрации опухоли молочной железы. По результатам экспрессии можно было выделить 3 фенотипа M2 макрофагов: *YKL39*⁺*CCL18*⁺ (гиперэкспрессия в опухоли генов и *YKL39* и *CCL18*), *YKL39*⁺*CCL18*⁻ и *YKL39*-*CCL18*⁺ M2⁺ макрофагальный фенотип опухоли молочной железы. В случае гипоекспрессии обоих генов *YKL39*-*CCL18* можно говорить о M2 отрицательном макрофагальном фенотипе опухоли.

На первом этапе мы оценили связь экспрессии *YKL39* и *CCL18* с клинико-патологическими характеристиками заболевания, патогенетически значимыми для определения характера клинического течения заболевания и прогноза. Они включают возраст и менструальный статус пациенток, а также ряд показателей первичной опухоли (размер, гормо-

Таблица 3

Влияние клинико-морфологических параметров на экспрессию макрофаг-ассоциированных генов YKL39 и CCL18 в опухоли молочной железы до лечения

Клинико-патологические параметры		YKL39	P level	CCL18	P level
Возраст, лет	≤45	1,1 ± 0,6	0,103	7,3 ± 5,5	0,629
	>45	3,2 ± 1,0		10,7 ± 5,3	
Менструальный статус	Пременопауза	2,2 ± 0,6	0,546	5,5 ± 3,4	0,274
	Постменопауза	2,9 ± 1,3		14,8 ± 8,0	
Размер опухоли	T1–2	2,8 ± 0,8	0,359	8,5 ± 4,0	0,957
	T3–4	0,5 ± 0,2		15,8 ± 14,2	
Состояние регионарных лимфоузлов	N0	2,8 ± 1,0	0,173	14,2 ± 8,2	0,712
	N1–3	2,2 ± 0,9		5,9 ± 3,2	
ER статус	+	2,0 ± 0,6	0,832	14,0 ± 6,3	0,356
	-	2,1 ± 0,9		2,5 ± 0,8	
PR статус	+	1,9 ± 0,7	0,863	13,3 ± 6,6	0,191
	-	2,3 ± 0,8		4,4 ± 1,4	
HER2 статус	0/+	2,6 ± 0,8	0,249	10,2 ± 5,3	0,216
	++ или +++	2,4 ± 2,2		8,7 ± 6,4	
Гистологическая форма	Униполярная	2,5 ± 0,9	0,154	8,5 ± 4,0	0,878
	Мультиполярная	2,4 ± 1,0		11,1 ± 8,4	
Молекулярный тип	1. Люминальный В	2,5 ± 0,9	1–2=0,709	12,3 ± 5,6	1–2=0,933
	2. Трижды-негативный	2,9 ± 1,4	1–3=0,807	3,2 ± 1,3	1–3=0,318
	3. HER2-позитивный	1,7 ± 1,2	2–3=0,654	2,7 ± 1,2	2–3=0,437
Ответ на НАХТ	ПР + ЧР	2,0 ± 0,8	0,886	12,6 ± 5,7	0,800
	Стабилизация + прогрессирование	3,5 ± 1,3		2,5 ± 0,9	
Гематогенные метастазы	Нет	3,0 ± 0,9	0,041	12,1 ± 5,2	0,536
	Есть	1,0 ± 0,4		1,6 ± 0,6	

Примечание: p level – уровень статистической значимости различий по критерию Вилкоксона – Манна – Уитни.

нальный статус, наличие рецепторов к эстрогенам и прогестерону, эпидермальному фактору роста). При этом важное значение имеет молекулярный подтип новообразования, который в существенной степени определяет ответ опухоли на химиотерапию, ее биологическую агрессивность и статус лимфогенного метастазирования. Уровень экспрессии изучаемых генов не зависел от указанных особенностей заболевания (табл. 3). Однако мы выявили существенно более высокий уровень экспрессии исследуемых генов у пациентов без отдаленных метастазов в течение 5-летнего наблюдения после лечения. Это дает основания считать, что макрофаги, экспрессирующие YKL39 и CCL18, могут вносить вклад в опухолевую прогрессию.

Для оценки прогностической значимости экспрессии макрофагальных маркеров в опухоли молочной железы до лечения были построены кривые безметастатической выживаемости по методу Каплана – Майера в зависимости от фенотипа внутриопухолевых макрофагов, определяемого по генной экспрессии макрофаг-ассоциированных молекул YKL39 и CCL18. Проведено сравнение безметастатической выживаемости у пациентов с высокой экспрессией указанных генов в опухоли (группа YKL39⁺CCL18⁺) и с разным сочетанием низкого и высокого уровня экспрессии (YKL39⁻CCL18⁻, YKL39⁻CCL18⁺, YKL39⁺CCL18⁻).

Независимо от того, какой непосредственный ответ опухоли на предоперационную химиотерапию был зарегистрирован у той или иной пациентки, 100 % (10 из 10) больных, имеющих YKL39⁺CCL18⁺ фенотип в опухоли, были живы без признаков прогрессирования (отдаленного метастазирования) в течение 5-летнего наблюдения (рис. 1). При YKL39⁺CCL18⁻ фенотипе гематогенные метастазы в течение 5 лет после лечения возникли у 3/20 больных (безметастатическая выживаемость – 85 %). При двух макрофагальных фенотипах отмечены наиболее низкие показатели 5-летней безметастатической выживаемости. Гематогенные метастазы при YKL39⁻CCL18⁺ фенотипе развились у 7/24 больных (безметастатическая выживаемость составила 71 %), при YKL39⁻CCL18⁻ фенотипе метастазы отмечались у 13/42 больных (безметастатическая выживаемость – 69 %).

Статистическая значимость различий в показателях безметастатической выживаемости наблюдается между больными с YKL39⁺CCL18⁺ фенотипом и YKL39⁻CCL18⁺ или YKL39⁻CCL18⁻ фенотипом. Таким образом, наиболее благоприятным в прогностическом плане является YKL39⁺CCL18⁺ макрофагальный фенотип опухоли, при котором отмечена 100 % выживаемость, неблагоприятными являются YKL39⁻CCL18⁺ и YKL39⁻CCL18⁻ макрофагальные фенотипы опухоли.

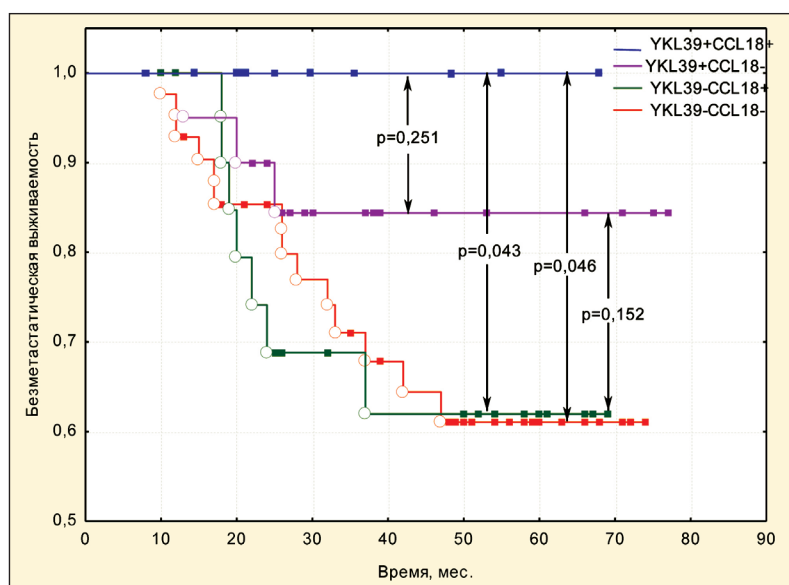


Рис. 1. Безметастатическая выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от макрофагального фенотипа опухоли до лечения

Эти результаты согласуются с данными других авторов, которыми было показано, что гиперэкспрессия CCL18 в опухоли желудка связана с высокой безрецидивной выживаемостью [32]. С другой стороны, есть сведения, что CCL18 способствует инвазии, метастазированию и эпителиально-мезенхимальному переходу при раке молочной железы [21, 22]. Кроме этого, CCL18 может ингибировать макрофаги, дендритные клетки, индуцировать дифференцировку Treg лимфоцитов [23]. Возможно, иммуносупрессивная активность CCL18, направленная, например, на ОАМ, препятствует метастазированию при РМЖ. Несмотря на то, что CCL18 продуцируется M2 макрофагами, у больных с YKL39⁺CCL18⁺ макрофагальным фенотипом в нашем исследовании наблюдались лучшие показатели безметастатической выживаемости. Можно предположить, что YKL39⁺CCL18⁺ M2-макрофагальный фенотип определяет противоопухолевые M2 макрофаги, а YKL39⁺CCL18⁺ и YKL39⁺CCL18⁻ M2-фенотипа являются проопухолевыми.

В этом отношении особо следует отметить, что деление макрофагов на 2 субпопуляции, разные по функциям (M1 и M2 макрофаги), как оказалось, не отражает действительной сложности процессов, происходящих в опухоли. Экспрессионное профилирование субпопуляций макрофагов в разных контекстах опухолевого микроокружения показало наличие целого ряда функционально различных типов макрофагов. Опухлеассоциированные макрофаги являются высокопластичными клетками и способны переключаться между подтипами в зависимости от специфических сигналов и стимулов внутри опухоли, приводящих к транскрипционной перестройке генного профиля ОАМ. В частности, выявлены функционально специфические, раз-

личающиеся по спектру цитокинов субпопуляции макрофагов, стимулирующих ангиогенез, промотирующих метастазирование, осуществляющих иммуносупрессивную функцию либо поддерживающих стволовые раковые клетки [33]. Следует особо отметить, что большая часть макрофагального белка YKL39 локализуется не в цитоплазматических везикулах, а в ядерных гранулах, что позволяет предположить не только внеклеточную роль YKL39 как белка, секретируемого макрофагами, но и его регуляторную функцию для «программирования» самих макрофагов.

Заключение

Полученные данные показали ассоциацию экспрессии маркеров ОАМ в опухоли с показателями безметастатической выживаемости больных РМЖ, получавших предоперационное лечение. Актуальным на данный момент является поиск дополнительных маркеров, позволяющих оценить риск развития отдаленных метастазов опухоли, для уточнения тактики лечения. Независимость выявленной связи от других факторов, которые бы могли модифицировать характер клинического течения заболевания, и представительные данные последних лет о существенной роли макрофагов опухолевого микроокружения в определении биологического поведения опухоли и ее судьбы в условиях химиотерапии, указывают на ценность полученных результатов для разработки маркеров прогноза и дальнейших исследований в направлении поиска терапевтических мишеней.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ «ERA.Net RUSplus», Соглашение № 16-54-76015 (Доставка генов хитиназо-подобных белков в опухоль с помощью альфавирусных векторов с целью противоопухолевого программирования макрофагов).

ЛИТЕРАТУРА

- Kaufmann M., von Minckwitz G., Mamounas E.P., Cameron D., Carey L.A., Cristofanilli M., Denkert C., Eiermann W., Gnant M., Harris J.R., Karn T., Liedtke C., Mauri D., Rouzier R., Ruckhaeberle E., Semiglazov V., Symmans W.F., Tutt A., Puszta L. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19 (5): 1508–16. doi: 10.1245/s10434-011-2108-2.
- Liu B., Ezeogu L., Zellmer L., Yu B., Xu N., Joshua Liao D. Protecting the normal in order to better kill the cancer. *Cancer Med*. 2015; 4 (9): 1394–403. doi: 10.1002/cam4.488.
- Kim E.S. Chemotherapy Resistance in Lung Cancer. *Lung Cancer and Personalized Medicine*: Springer. 2016: 189–209. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_10.
- Findlay J.M., Castro-Giner F., Makino S., Rayner E., Kartsonaki C., Cross W., Kovac M., Ulahannan D., Palles C., Gillies R.S., MacGregor T.P., Church D., Maynard N.D., Buffa F., Cazier J.B., Graham T.A., Wang L.M., Sharma R.A., Middleton M., Tomlinson I. Differential clonal evolution in oesophageal cancers in response to neo-adjuvant chemotherapy. *Nat Commun*. 2016 Apr 5; 7: 11111. doi: 10.1038/ncomms11111.
- Ibragimova M., Tsyganov M., Litviakov N. Natural and chemotherapy-induced clonal evolution of tumors. *Biochemistry (Mosc)*. 2017 Apr; 82 (4): 413–425. doi: 10.1134/S0006297917040022.
- De Palma M., Lewis C.E. Cancer: Macrophages limit chemotherapy. *Nature*. 2011 Apr 21; 472 (7343): 303–4. doi: 10.1038/472303a.
- Hughes R., Qian B.Z., Rowan C., Muthana M., Keklikoglou I., Olson O.C., Tazzyman S., Danson S., Addison C., Clemons M., Gonzalez-Angulo A.M., Joyce J.A., De Palma M., Pollard J.W., Lewis C.E. Perivascular M2 macrophages stimulate tumor relapse after chemotherapy. *Cancer Res*. 2015 Sep 1; 75 (17): 3479–91. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3587.
- Yang J., Li X., Liu X., Liu Y. The role of tumor-associated macrophages in breast carcinoma invasion and metastasis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jun 1; 8 (6): 6656–64.
- Noy R., Pollard J.W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity*. 2014; 41: 49–61. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.010.
- Riabov V., Gudima A., Wang N., Mickley A., Orekhov A., Kzhyshkowska J. Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis. *Front Physiol*. 2014; 5: 75. doi: 10.3389/fphys.2014.00075.
- Mitchem J.B., Brennan D.J., Knolhoff B.L., Belt B.A., Zhu Y., Sanford D.E., Belaygorod L., Carpenter D., Collins L., Piwnica-Worms D., Hewitt S., Udupi G.M., Gallagher W.M., Wegner C., West B.L., Wang-Gillam A., Goedegebuure P., Linehan D.C., DeNardo D.G. Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses. *Cancer Res*. 2013; 73: 1128–1141. doi: 10.1158/0008-5472.
- Zitvogel L., Galluzzi L., Smyth M.J., Kroemer G. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance. *Immunity*. 2013; 39: 74–88. doi: 10.1016/j.immuni.2013.06.014.
- Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R., Sica A., Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol*. 2013 Jan; 229 (2): 176–85. doi: 10.1002/path.4133.
- Mantovani A., Locati M. Tumor-Associated Macrophages as a Paradigm of Macrophage Plasticity, Diversity, and Polarization Lessons and Open Questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33: 1478–1483. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.300168.
- DeNardo D.G., Brennan D.J., Rexhepaj E., Ruffell B., Shiao S.L., Madden S.F., Gallagher W.M., Wadhwani N., Keil S.D., Junaid S.A., Rugo H.S., Hwang E.S., Jirstrom K., West B.L., Coussens L.M. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy. *Cancer Disc*. 2011; 1: 54–67. doi: 10.1158/2159-8274.CD-10-0028.
- Dijkgraaf E.M., Heusinkveld M., Tummers B., Vogelpeol L.T., Goedemans R., Jha V., Nortier J.W., Welters M.J., Kroep J.R., van der Burg S.H. Chemotherapy alters monocyte differentiation to favor generation of cancer-supporting M2 macrophages in the tumor microenvironment. *Cancer Res*. 2013; 73: 2480–92. doi: 10.1158/0008-5472.
- Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerd S. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. *Biomarker Insights*. 2007; 2: 128–46.
- Kzhyshkowska J., Yin S., Liu T., Riabov V., Mitrofanova I. Role of chitinase-like proteins in cancer. *Biol Chem*. 2016; 397: 231–47. doi: 10.1515/hsz-2015-0269.
- Shao R., Hamel K., Petersen L., Cao J.Q., Arenas R.B., Bigelow C., Bentley B., Yan W. YKL-40, a secreted glycoprotein, promotes tumor angiogenesis. *Oncogene*. 2009; 28: 4456. doi: 10.1038/nc.2009.292.
- Gratchev A., Kzhyshkowska J., Kannookadan S., Ochsenreiter M., Popova A., Yu X., Mamidi S., Stonehouse-Usselmann E., Muller-Moliniet I., Gooi L., Goerd S. Activation of a TGF- β -specific multistep gene expression program in mature macrophages requires glucocorticoid-mediated surface expression of TGF- β receptor II. *J Immunol*. 2008; 180: 6553–65.
- Lin L., Chen Y.S., Yao Y.D., Chen J.Q., Chen J.N., Huang S.Y., Zeng Y.J., Yao H.R., Zeng S.H., Fu Y.S., Song E.W. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes angiogenesis in breast cancer. *Oncotarget*. 2015; 6: 34758–34773. doi: 10.18632/oncotarget.5325.
- Chen J., Yao Y., Gong C., Yu F., Su S., Chen J., Liu B., Deng H., Wang F., Lin L., Yao H., Su F., Anderson K.S., Liu Q., Ewen M.E., Yao X., Song E. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes breast cancer metastasis via PITPNM3. *Cancer Cell*. 2011; 19: 541–555. doi: 10.1016/j.ccr.2011.02.006.
- Nagarsheth N., Wicha M.S., Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2017 Sep 30; 17 (9): 559–572. doi: 10.1038/nri.2017.49.
- Schwartz G.F., Hortobagyi G.N. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 2004; 100 (12): 2512–32.
- Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H., Allred D.C., Bartlett J.M., Bilous M., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Mangu P.B., Paik S., Perez E.A., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G., Hayes D.F.; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Medicine*. 2007; 131: 18–43. doi: 10.1043/1543-2165(2007)131[18:ASOCCO]2.0.CO;2.
- Litviakov N.V., Cherdynseva N.V., Tsyganov M.M., Denisov E.V., Garbukov E.Y., Merzlikova M.K., Volkomorov V.V., Viorushin S.V., Zayalova M.V., Slonimskaya E.M., Perelmutter V.M. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013; 71 (1): 153–63. doi: 10.1007/s00280-012-1992-x.
- Litviakov N.V., Cherdynseva N.V., Tsyganov M.M., Slonimskaya E.M., Ibragimova M.K., Kazantseva P.V., Kzhyshkowska J., Choinzonov E.L. Deletions of multidrug resistance gene loci in breast cancer leads to the down-regulation of its expression and predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget*. 2016 Feb 16; 7 (7): 7829–41. doi: 10.18632/oncotarget.6953.
- Pfaffl M.W., Lange I.G., Daxenberger A., Meyer H.H. Tissue-specific expression pattern of estrogen receptors (ER): quantification of ER alpha and ER beta mRNA with real-time RT-PCR. *APMIS*. 2001 May; 109 (5): 345–55.
- Martinez F.O., Helming L., Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 451–83. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132532.
- Schutysse E., Richmond A., Van Damme J. Involvement of CC chemokine ligand 18 (CCL18) in normal and pathological processes. *J Leukoc Biol*. 2005; 78: 14–26.
- Kzhyshkowska J., Yin S., Liu T., Riabov V., Mitrofanova I. Role of chitinase-like proteins in cancer. *Biol Chem*. 2016 Mar; 397 (3): 231–47. doi: 10.1515/hsz-2015-0269.
- Leung S.Y., Yuen S.T., Chu K.M., Mathy J.A., Li R., Chan A.S., Law S., Wong J., Chen X., So S. Expression profiling identifies chemokine (C-C motif) ligand 18 as an independent prognostic indicator in gastric cancer. *Gastroenterol*. 2004; 127: 457–469.
- Sainz Jr B., Martin B., Tatari M., Heeschen C., Guerra S. ISG15 is a critical microenvironmental factor for pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res*. 2014 Dec 15; 74 (24): 7309–20. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1354.

Поступила 20.10.17
Принята в печать 21.11.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-код: 2546-0181. AuthorID: 183820. ResearchID: C-3263-2012. ORCID: 0000-0002-0714-8927. SCOPUS: 6506850698.

Цыганов Матвей Михайлович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-код: 1253-0240. AuthorID: 730156. ResearchID: A-7212-2014. ORCID: 0000-0001-7419-4512. SCOPUS: 55366377400.

Ибрагимова Марина Константиновна, младший научный сотрудник, лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: imk1805@yandex.ru. SPIN-код: 2340-1628. AuthorID: 637822. ResearchID: C-8609-2012. ORCID: 0000-0001-8815-2786. SCOPUS: 57130579200

Дерюшева Ирина Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: Irkin_097@mail.ru. SPIN-код: 5560-6131. AuthorID: 881749. ResearchID: Q-5607-2017. ORCID: 0000-0002-9568-3371.

Казанцева Полина Вадимовна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: polydoctor@yandex.ru. SPIN-код: 7881-6259. AuthorID: 857960.

Митрофанова Ирина Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия). E-mail: mitrof_@mail.ru. SPIN-код: 6272-8422. AuthorID: 818171. ResearchID: 56862097400.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9800-9777. AuthorID: 463121. ResearchID: ORCID: 0000-0001-5227-006X. SCOPUS: 7006413170.

Булдаков Михаил Александрович, 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: buldakov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7558-4726. AuthorID: 135429. ResearchID: C- 7922-2012.

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417. AuthorID: 183823.

Чойнзон Евгений Лхаматирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: info@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730. AuthorID: 550195.

Кзышкова Юлия Георгиевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая отделом врожденного иммунитета и иммунологической толерантности Института иммунологии и трансфузионной медицины, медицинский факультет Маннгейма, Университет Гейдельберга (г. Гейдельберг, Германия); заведующая лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия). E-mail: Julia.Kzhyshkowska@gmail.com.

Чердынцева Надежда Викторовна, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5344-0990. AuthorID: 81344. ResearchID: C-7943-2012.

EXPRESSION OF MACROPHAGE-ASSOCIATED GENES IN BREAST TUMORS: RELATION TO TUMOR PROGRESSION

**N.V. Litviakov^{1,2}, M.M. Tsyganov¹, M.K. Ibragimova^{1,2}, I.V. Deryusheva¹,
P.V. Kazantseva¹, I.V. Mitrofanova^{1,2}, I.G. Frolova¹, M.A. Buldakov^{1,2},
E.M. Slonimskaya¹, E.L. Choinzonov¹, Yu.G. Kzhyshkovska^{2,3}, N.V. Cherdyntseva^{1,2}**

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

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: nvlitv72@yandex.ru¹

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia²

36, Lenin Ave., 634050-Tomsk, Russia. E-mail: nvlitv72@yandex.ru²

Institute of Transfusion Medicine and Immunology, Medical Faculty, Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany³

133, Hauptstrasse, 69117-Heidelberg, Germany. E-mail: Julia.Kzhyshkowska@gmail.com³

Abstract

Background. Tumor-associated macrophages (TAM) are the main innate immunity cells that regulate the relationship between the infiltrating immunocompetent cells, tumor cells and other components of the

microenvironment. TAMs can promote tumor cell proliferation and angiogenesis and can also contribute to tumor response to chemotherapy. **The purpose of the study** was to assess the prognostic significance of YKL39 and CCL18 gene expression in breast TAMs prior to treatment. **Material and methods.** A total of 96 patients with histologically verified invasive breast carcinoma of no special type (T1–4N0–3M0) were included into the study. The patients received 2–4 cycles of neoadjuvant chemotherapy. The 5-year metastasis-free survival was analyzed. The YKL39 and CCL18 expression levels were assessed using TaqMan real-time RT-PCR. The expression level of >1 (higher than that in the normal tissue) indicated the gene overexpression. **Results.** There was no association between the YKL39 and CCL18 gene expression levels and the clinical and pathologic features. However, the levels of YKL39 and CCL18 gene expressions were significantly higher in patients having no distant metastases within a 5-year follow-up. Metastasis-free survival was estimated in patients with overexpression of YKL39 and CCL18 genes (YKL39⁺CCL18⁺) and in patients with low and high expression levels (YKL39⁺CCL18⁻, YKL39⁻CCL18⁺, YKL39⁻CCL18⁻) using the Kaplan-Meier method. All 100 % of patients (10 out of 10) with YKL39⁺CCL18⁺ macrophage phenotype in a tumor were alive and had no evidence of tumor progression during 5 years of follow-up. In patients with YKL39⁺CCL18⁻ phenotype, the metastasis-free survival rate was 85 %. In patients with YKL39⁻CCL18⁺ and YKL39⁻CCL18⁻ phenotypes, the 5-year survival rates were 71 % and 69 %, respectively. A statistically significant difference in metastasis-free survival between patients with YKL39⁺CCL18⁺ phenotype and YKL39⁻CCL18⁺ or YKL39⁻CCL18⁻ phenotypes was found. Data obtained showed the association between TAM marker gene expression and metastasis free survival of breast cancer patients treated with NACT.

Key words: breast cancer, tumor-associated macrophages, gene expression, tumor progression.

REFERENCE

- Kaufmann M., von Minckwitz G., Mamounas E.P., Cameron D., Carey L.A., Cristofanilli M., Denkert C., Eiermann W., Gnant M., Harris J.R., Karn T., Liedtke C., Mauri D., Rouzier R., Ruckhaeberle E., Semiglazov V., Symmans W.F., Tutt A., Puszta L. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (5): 1508–16. doi: 10.1245/s10434-011-2108-2.
- Liu B., Ezeogu L., Zellmer L., Yu B., Xu N., Joshua Liao D. Protecting the normal in order to better kill the cancer. *Cancer Med.* 2015; 4 (9): 1394–403. doi: 10.1002/cam4.488.
- Kim E.S. Chemotherapy Resistance in Lung Cancer. *Lung Cancer and Personalized Medicine*: Springer. 2016: 189–209. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_10.
- Findlay J.M., Castro-Giner F., Makino S., Rayner E., Kartsonaki C., Cross W., Kovac M., Ulahannan D., Palles C., Gillies R.S., MacGregor T.P., Church D., Maynard N.D., Buffa F., Cazier J.B., Graham T.A., Wang L.M., Sharma R.A., Middleton M., Tomlinson I. Differential clonal evolution in oesophageal cancers in response to neo-adjuvant chemotherapy. *Nat Commun.* 2016 Apr 5; 7: 11111. doi: 10.1038/ncomms11111.
- Ibragimova M., Tsyganov M., Litviakov N. Natural and chemotherapy-induced clonal evolution of tumors. *Biochemistry (Mosc.)*. 2017 Apr; 82 (4): 413–425. doi: 10.1134/S0006297917040022.
- De Palma M., Lewis C.E. Cancer: Macrophages limit chemotherapy. *Nature.* 2011 Apr 21; 472 (7343): 303–4. doi: 10.1038/472303a.
- Hughes R., Qian B.Z., Rowan C., Muthana M., Keklikoglou I., Olson O.C., Tazzyman S., Danson S., Addison C., Clemons M., Gonzalez-Angulo A.M., Joyce J.A., De Palma M., Pollard J.W., Lewis C.E. Perivascular M2 macrophages stimulate tumor relapse after chemotherapy. *Cancer Res.* 2015 Sep 1; 75 (17): 3479–91. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3587.
- Yang J., Li X., Liu X., Liu Y. The role of tumor-associated macrophages in breast carcinoma invasion and metastasis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Jun 1; 8 (6): 6656–64.
- Noy R., Pollard J.W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity.* 2014; 41: 49–61. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.010.
- Riabov V., Gudima A., Wang N., Mickley A., Orekhov A., Kzyshkowska J. Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis. *Front Physiol.* 2014; 5: 75. doi: 10.3389/fphys.2014.00075.
- Mitchem J.B., Brennan D.J., Knolhoff B.L., Belt B.A., Zhu Y., Sanford D.E., Belaygorod L., Carpenter D., Collins L., Pivnicka-Worms D., Hewitt S., Udupi G.M., Gallagher W.M., Wegner C., West B.L., Wang-Gillam A., Goedegebuure P., Linehan D.C., DeNardo D.G. Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses. *Cancer Res.* 2013; 73: 1128–1141. doi: 10.1158/0008-5472.
- Zitvogel L., Galluzzi L., Smyth M.J., Kroemer G. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance. *Immunity.* 2013; 39: 74–88. doi: 10.1016/j.immuni.2013.06.014.
- Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R., Sica A., Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol.* 2013 Jan; 229 (2): 176–85. doi: 10.1002/path.4133.
- Mantovani A., Locati M. Tumor-Associated Macrophages as a Paradigm of Macrophage Plasticity, Diversity, and Polarization: Lessons and Open Questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33: 1478–1483. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.300168.
- DeNardo D.G., Brennan D.J., Rexhepaj E., Ruffell B., Shiao S.L., Madden S.F., Gallagher W.M., Wadhvani N., Keil S.D., Junaid S.A., Rugo H.S., Hwang E.S., Jirstrom K., West B.L., Coussens L.M. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy. *Cancer Disc.* 2011; 1: 54–67. doi: 10.1158/2159-8274.CD-10-0028.
- Dijkgraaf E.M., Heusinkveld M., Tummers B., Vogelpoel L.T., Goedemans R., Jha V., Nortier J.W., Welters M.J., Kroep J.R., van der Burg S.H. Chemotherapy alters monocyte differentiation to favor generation of cancer-supporting M2 macrophages in the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2013; 73: 2480–92. doi: 10.1158/0008-5472.
- Kzyshkowska J., Gratchev A., Goerd S. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. *Biomarker Insights.* 2007; 2: 128–46.
- Kzyshkowska J., Yin S., Liu T., Riabov V., Mitrofanova I. Role of chitinase-like proteins in cancer. *Biol Chem.* 2016; 397: 231–47. doi: 10.1515/hsz-2015-0269.
- Shao R., Hamel K., Petersen L., Cao J.Q., Arenas R.B., Bigelow C., Bentley B., Yan W. YKL-40, a secreted glycoprotein, promotes tumor angiogenesis. *Oncogene.* 2009; 28: 4456. doi: 10.1038/onc.2009.292.
- Gratchev A., Kzyshkowska J., Kannokadan S., Ochsenreiter M., Popova A., Yu X., Mamidi S., Stonehouse-Usselmann E., Muller-Molinet I., Gooi L., Goerd S. Activation of a TGF- β -specific multistep gene expression program in mature macrophages requires glucocorticoid-mediated surface expression of TGF- β receptor II. *J Immunol.* 2008; 180: 6553–65.
- Lin L., Chen Y.S., Yao Y.D., Chen J.Q., Chen J.N., Huang S.Y., Zeng Y.J., Yao H.R., Zeng S.H., Fu Y.S., Song E.W. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes angiogenesis in breast cancer. *Oncotarget.* 2015; 6: 34758–34773. doi: 10.18632/oncotarget.5325.
- Chen J., Yao Y., Gong C., Yu F., Su S., Chen J., Liu B., Deng H., Wang F., Lin L., Yao H., Su F., Anderson K.S., Liu Q., Ewen M.E., Yao X., Song E. CCL18 from tumor-associated macrophages promotes breast cancer metastasis via PTPN13. *Cancer Cell.* 2011; 19: 541–555. doi: 10.1016/j.ccr.2011.02.006.
- Nagarsheth N., Wicha M.S., Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2017 Sep 30; 17 (9): 559–572. doi: 10.1038/nri.2017.49.
- Schwartz G.F., Hortobagyi G.N. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer.* 2004; 100 (12): 2512–32.
- Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H., Allred D.C., Bartlett J.M., Bilous M., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Mangu P.B., Paik S., Perez E.A., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G., Hayes D.F.; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Medicine.* 2007; 131: 18–43. doi: 10.1043/1543-2165(2007)131[18:ASOCCO]2.0.CO;2.

26. Litviakov N.V., Cherdyntseva N.V., Tsyganov M.M., Denisov E.V., Garbukov E.Y., Merzliakova M.K., Volkomorov V.V., Vtorushin S.V., Zavyalova M.V., Slonimskaya E.M., Perelmutter V.M. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 71 (1): 153–63. doi: 10.1007/s00280-012-1992-x.
27. Litviakov N.V., Cherdyntseva N.V., Tsyganov M.M., Slonimskaya E.M., Ibragimova M.K., Kazantseva P.V., Kzhyshkowska J., Choinzonov E.L. Deletions of multidrug resistance gene loci in breast cancer leads to the down-regulation of its expression and predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget.* 2016 Feb 16; 7 (7): 7829–41. doi: 10.18632/oncotarget.6953.
28. Pfaffl M.W., Lange I.G., Daxenberger A., Meyer H.H. Tissue-specific expression pattern of estrogen receptors (ER): quantification of ER alpha and ER beta mRNA with real-time RT-PCR. *APMIS.* 2001 May; 109 (5): 345–55.
29. Martinez F.O., Helming L., Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 451–83. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132532.
30. Schutyser E., Richmond A., Van Damme J. Involvement of CC chemokine ligand 18 (CCL18) in normal and pathological processes. *J Leukoc Biol.* 2005; 78: 14–26.
31. Kzhyshkowska J., Yin S., Liu T., Riabov V., Mitrofanova I. Role of chitinase-like proteins in cancer. *Biol Chem.* 2016 Mar; 397 (3): 231–47. doi: 10.1515/hsz-2015-0269.
32. Leung S.Y., Yuen S.T., Chu K.M., Mathy J.A., Li R., Chan A.S., Law S., Wong J., Chen X., So S. Expression profiling identifies chemokine (C-C motif) ligand 18 as an independent prognostic indicator in gastric cancer. *Gastroenterol.* 2004; 127: 457–469.
33. Sainz Jr. B., Martin B., Tatari M., Heeschen C., Guerra S. ISG15 is a critical microenvironmental factor for pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res.* 2014 Dec 15; 74 (24): 7309–20. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1354.

Received 20.10.17

Accepted 21.11.17

ABOUT THE AUTHORS

Nikolai V. Litviakov, PhD, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-code: 2546-0181. AuthorID: 183820.

Matvey M. Tsyganov, PhD, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: TsyganovMM@yandex.ru. SPIN-code: 1253-0240. AuthorID: 730156.

Marina K. Ibragimova, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: imk1805@yandex.ru. SPIN-code: 2340-1628. AuthorID: 637822. ResearchID: C-8609-2012. ORCID: 0000-0001-8815-2786. SCOPUS: 57130579200.

Irina V. Deriusheva, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: Irkin_097@mail.ru. SPIN-code: 5560-6131. AuthorID: 881749.

Polina V. Kazantseva, MD, PhD, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: polydoctor@yandex.ru. SPIN-code: 7881-6259. AuthorID: 857960.

Irina V. Mitrofanova, MD, Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: mitrof_@mail.ru. SPIN-code: 6272-8422. AuthorID: 56862097400.

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9800-9777. AuthorID: 463121. ORCID: 0000-0001-5227-006X. SCOPUS: 7006413170.

Michail A. Buldakov, PhD, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: buldakov@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 7558-4726. AuthorID: 7922-2012.

Elena M. Slonimskaya, MD, DSc, Professor, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417. AuthorID: 183823.

Evgeny L. Choinzonov, MD, DSc, Professor, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: info@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 2240-8730. AuthorID: 550195.

Julia Kzhyshkowska, Professor, Tomsk State University (Tomsk, Russia); Institute of Transfusion Medicine and Immunology, Medical Faculty, Mannheim, University of Heidelberg (Mannheim, Germany). E-mail: Julia.Kzhyshkowska@gmail.com.

Nadejda V. Cherdyntseva, PhD, Professor, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: nvch@tnimc.tomsk.ru. SPIN-code: 5344-0990. AuthorID: 81344.

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-57-66

УДК: 616.22+616.321]-006.6-073.916

Для цитирования: Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Фролова И.Г., Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Черемисина О.В., Гольдберг А.В. Радионуклидные методы исследования в диагностике рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 57–66. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-57-66.

For citation: Medvedeva A.A., Chernov V.I., Zeltchan R.V., Sinilkin I.G., Frolova I.G., Chizevskaya S.Yu., Choyazonov E.L., Chehemisina O.V., Goldberg A.V. Nuclear medicine imaging in the detection of locally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 57–66. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-57-66.

РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

**А.А. Медведева¹, В.И. Чернов^{1,2}, Р.В. Зельчан¹, И.Г. Синилкин¹,
И.Г. Фролова¹, С.Ю. Чижевская¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,3}, О.В. Черемисина¹,
А.В. Гольдберг¹**

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

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

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Россия²

634050, г. Томск, пр. Ленина, 30. E-mail: chernov@tnimc.ru²

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия³

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: choynzonov@gmail.com³

Аннотация

Введение. Выбор адекватной тактики лечения и показатели выживаемости при злокачественных новообразованиях в значительной мере зависят от точности диагностики первичной опухоли. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении рака гортани и гортаноглотки, многие аспекты этой проблемы до сих пор остаются нерешенными. **Цель исследования** – оценка диагностических возможностей радионуклидных методов в визуализации оценки распространенности злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки. **Материал и методы.** В исследование было включено 40 пациентов с раком гортани или гортаноглотки, 10 больных с рецидивом опухолевого процесса, а также 20 человек с доброкачественной патологией гортани. В качестве радиофармпрепаратов использовались ^{99m}Tc-метоксиизобутил изонитрил (МИБИ), ^{99m}Tc-Технефит и ^{99m}Tc-«Алотех». Через 20 мин после введения ^{99m}Tc-МИБИ проводилась однофотонная компьютерная томография (ОФЭКТ). Детекцию сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) проводили у 26 больных. Через 18 ч после введения ^{99m}Tc-Технефита или ^{99m}Tc-«Алотех» выполнялась ОФЭКТ, через 24 ч осуществлялось интраоперационное выявление сторожевых лимфатических узлов при помощи гамма-зонда Gamma Finder II (США). **Результаты.** При выполнении ОФЭКТ с ^{99m}Tc-МИБИ удалось выявить патологическое образование в области гортани или гортаноглотки у 38 пациентов из 40. Накопление препарата в проекции лимфоузлов, пораженных метастазами, удалось визуализировать у 2 (17 %) человек из 12 обследованных. При визуализации СЛУ по данным ОФЭКТ у 26 пациентов выявлены 28 лимфоузлов, при интраоперационной детекции выявлен 31 СЛУ. Интенсивность включения лимфотропных препаратов в СЛУ при ОФЭКТ составляла 5–10 % от места введения, при интраоперационной радиометрии – 12–33 %. **Заключение.** ОФЭКТ с ^{99m}Tc-МИБИ является высокоэффективным методом диагностики злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки, чувствительность, специфичность и точность данного метода составляют 95, 80 и 92 % соответственно. Использование ^{99m}Tc-Технефита и ^{99m}Tc-«Алотех» для диагностики СЛУ при раке гортани и гортаноглотки характеризуется высокой эффективностью, при этом большей чувствительностью обладала интраоперационная детекция, которая составила 80 и 100 % соответственно.

Ключевые слова: рак гортани, рак гортаноглотки, метастазы в регионарные лимфоузлы, диагностика, ядерная медицина, сторожевой лимфоузел.

В России заболеваемость раком гортани и гортаноглотки составляет 2,9 на 100 000 населения. При этом у мужчин заболеваемость выше – 6,69 на 100 000 населения (2,4 % от всех злокачественных новообразований). В целом данная локализация составляет 60–70 % от всех злокачественных опухолей верхних дыхательных путей [1, 2]. Несмотря на относительную доступность локализации для диагностики, в 60–70 % случаев рак гортани и гортаноглотки диагностируется на III и IV стадиях. Рак *in situ* выявляется в 2,3–6 % случаев, I стадия процесса диагностируется лишь в 23,9 % от первоначально выявленных опухолей [3, 4].

Несмотря на значительные успехи в лечении рака гортани и гортаноглотки, многие аспекты этой проблемы остаются нерешенными. В связи с внедрением в клиническую практику новых методов консервативного лечения и популяризацией органосохраняющих оперативных вмешательств большое значение приобретает ранняя диагностика рецидивного процесса, которая влияет на своевременность и качество оказания специализированной помощи таким больным. Основным методом лечения рака гортани и гортаноглотки остается радикальная операция. При этом одним из основных факторов, определяющих тактику оперативного лечения и прогноз заболевания, является оценка поражения регионарных лимфатических узлов. Частота метастазов в регионарные лимфатические узлы достигает 30 %, даже при отрицательных клинических данных об их поражении [5].

Лимфодиссекция шеи является золотым стандартом постановки диагноза у пациентов с клинически отрицательным поражением лимфоузлов шеи. Вместе с тем радикальная лимфодиссекция шеи негативно сказывается на послеоперационном периоде, увеличивая время заживления и количество осложнений. В последнее время появляется все больше доказательств того, что селективная лимфодиссекция так же эффективна, как ее радикальный вариант при клинически не диагностированных метастазах в шейные лимфатические узлы. Соответственно, применение концепции сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) для опухолей гортани и гортаноглотки имеет тенденцию к снижению неоправданных лимфодиссекций. В последние годы радионуклидные методы исследования хорошо зарекомендовали себя при выявлении СЛУ у больных с меланом, раком молочной железы и других локализаций злокачественных новообразований [6–9]. Сторожевой лимфатический узел – первый лимфатический узел на пути оттока лимфы от злокачественной опухоли. Эти узлы, фильтруя афферентную лимфу, становятся «капканом» для злокачественных клеток, поэтому биопсия СЛУ (с последующим гистологическим исследованием) является объективным диагностическим критерием в оценке распространения злокачественного процесса. Полагают, что, если

СЛУ не поражены метастатическим процессом, все остальные регионарные лимфоузлы остаются интактными [10].

На современном этапе диагностика рака гортани и гортаноглотки является комплексной. Стандартными методами обследования являются непрямая и прямая ларингоскопия, видеоларингоскопия, компьютерная томография, ультразвуковое исследование зон регионарного лимфооттока, магнитно-резонансная томография [11]. Достаточно часто в качестве дополнительного источника информации используются методы ядерной медицины, отличительной чертой которых является функциональность: не обладая таким высоким пространственным разрешением, как изображения, получаемые с помощью СКТ или МРТ, радиофармпрепараты (РФП), распределяясь в организме, способны отражать физиологические и патофизиологические изменения в опухоли и в окружающих тканях [12–14]. В крупных исследовательских центрах для этих целей используется позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), при этом в онкологии чаще всего используется фтордезоксиглюкоза, меченная ^{18}F (^{18}F -FDG). Однако при обследовании органов головы и шеи использование этого метода ограничено рядом физиологических особенностей – в норме отмечается физиологическое повышенное накопление ^{18}F -FDG в лимфатической ткани кольца Вальдейера, в подчелюстных слюнных железах, в поперечно-полосатой мускулатуре орбиты, лицевого черепа, языка, шеи, гортани.

В отечественной онкологии широко используются сцинтиграфические методики с применением гамма-излучающих РФП с различными механизмами накопления в опухолевой ткани. Одним из наиболее распространенных в России радиоиндикаторов является $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изонитрил (МИБИ), который характеризуется неспецифическим накоплением в опухолевой ткани. В литературе широко освещены вопросы использования $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ для диагностики злокачественных новообразований, основная масса таких работ касается опухолей молочной железы, легких, опорно-двигательного аппарата [15–18].

По данным литературы, при выявлении злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ обладает сравнимой с СКТ или МРТ чувствительностью и характеризуется достаточно высокой специфичностью. Имеются работы по использованию ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ как в первичной диагностике, так и в оценке результатов лечения опухолей головы и шеи [19, 20]. При этом по раку гортани и гортаноглотки встречающиеся публикации носят тезисный характер.

Что касается определения СЛУ, следует отметить, что в мировой литературе широко обсуждается вопрос о диагностике СЛУ при опухолях

различных локализаций. В частности, актуальным является вопрос о методах их индикации с помощью нанокolloида, меченного ^{99m}Tc [21], и лимфотропных красителей. Большинство авторов рекомендуют применять у одного пациента обе методики [22]. В мире активно разрабатываются новые технологии визуализации сторожевых лимфатических узлов, в частности, на основе инфракрасной флуоресценции, которая начала применяться в клинической практике [23]. В мировой ядерной медицине существует ряд радиофармпрепаратов для выявления СЛУ на основе коллоидов [9, 10]. В России в настоящее время отсутствуют зарегистрированные РФП для визуализации СЛУ. В НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томском политехническом университете разработан оригинальный радиофармпрепарат на основе меченного ^{99m}Tc гамма-оксида алюминия ($^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$), в настоящее время препарат имеет торговое название – ^{99m}Tc -«Алотех», который прошел доклинические исследования, показавшие его низкую токсичность и функциональную пригодность для визуализации СЛУ [24, 25].

Материал и методы

В исследование было включено 40 пациентов с верифицированным диагнозом рака гортани или гортаноглотки, 10 больных с рецидивом опухолевого процесса после проведенного лечения, а также 20 человек с доброкачественной патологией гортани – преимущественно это были пациенты с гиперпластическим хроническим ларингитом. Исследование СЛУ проводилось 26 больным раком гортани или гортаноглотки в режиме СPECT на гамма-камере E.CAM 180, Siemens (Германия), интраоперационное выявление СЛУ проводилось при помощи гамма-зонда Gamma Finder II (США). В качестве радиофармпрепаратов использовались ^{99m}Tc -МИБИ, ^{99m}Tc -Технефит и ^{99m}Tc -«Алотех».

Всем пациентам на этапе обследования внутривенно вводился ^{99m}Tc -МИБИ в дозе 740 МБк. Через 15–20 мин после введения радиофармпрепарата проводилась ОФЭКТ, во время которой пациенты находились в положении лежа на спине с вытянутыми вдоль тела руками, в поле зрения детектора входила область головы и шеи. Проводилась запись 32 проекций (каждая проекция по 30 сек) с использованием матрицы 64×64 пиксела без аппаратного увеличения. Полученные данные подвергались компьютерной обработке с использованием специализированной компьютерной системы E.Soft фирмы Siemens (Германия) с получением трехмерного изображения головы и шеи, сагиттальных, поперечных и коронарных срезов. Оценка томографических сканов проводилась визуально, патологическими считались очаги повышенного асимметричного накопления РФП в проекции гортани/гортаноглотки. Учитывая низкую анатоми-топографическую разрешающую

способность ОФЭКТ и физические особенности получения сцинтиграфического изображения, точная топическая диагностика локализации опухолевого процесса в гортани или гортаноглотке была невозможна. Поэтому для более точного определения локализации опухоли мы опирались на данные видеоларингоскопии и СКТ.

Детекцию СЛУ проводили у 26 больных: ^{99m}Tc -Технефит ($n=20$) или ^{99m}Tc -«Алотех» ($n=6$) вводили субмукозно по периметру опухоли в 4 точки в дозе 20 МБк на каждую инъекцию. Через 18 ч после введения радиофармпрепарата выполнялась ОФЭКТ области головы и шеи, через 24 ч интраоперационно проводили измерение уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах. Зарегистрированный уровень гамма-излучения отображался на дисплее числовыми значениями счетчика в импульсах в секунду. В качестве референтной методики использовали повторную радиометрию удаленных лимфатических узлов. Лимфатический узел рассматривался как сторожевой, если его радиоактивность как минимум втрое превышала радиоактивность узлов того же уровня. Сторожевой узел иссекался и отправлялся на гистологическое исследование. Истинно положительными СЛУ считались лимфатические узлы, визуализация которых при ОФЭКТ подтверждалась с помощью референтной методики. Ложноотрицательные случаи, при которых СЛУ, обнаруженные с помощью радиометрии макропрепарата, не определялись на сцинтиграфии или при интраоперационном обследовании. Истинно отрицательные – те узлы, которые не выявлялись ни по одной методике. Ложноположительных случаев (при которых СЛУ, обнаруженные на сцинтиграфии или при интраоперационном обследовании, не выявлены при радиометрии макропрепарата) в данном исследовании не было.

Результаты и обсуждение

При выполнении ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ нам удалось выявить патологическое накопление радиофармпрепарата в области гортани или гортаноглотки у 38 пациентов из 40. В большинстве случаев накопление индикатора в опухоли было представлено в виде достаточно четко очерченного очага различных размеров и формы. Интенсивность включения ^{99m}Tc -МИБИ также варьировала, но всегда была выше относительно невысокого накопления радиофармпрепарата в окружающих анатомических структурах, таких как мышцы, хрящи, связочный аппарат. Исключения составляли лишь различные группы слюнных желез и щитовидная железа, в которых интенсивность накопления препарата также была высокой (рис. 1).

В двух наблюдениях опухоль выявить не удалось. В первом случае размер образования составил около 6 мм, тогда как разрешающая способность даже самых современных гамма-камер

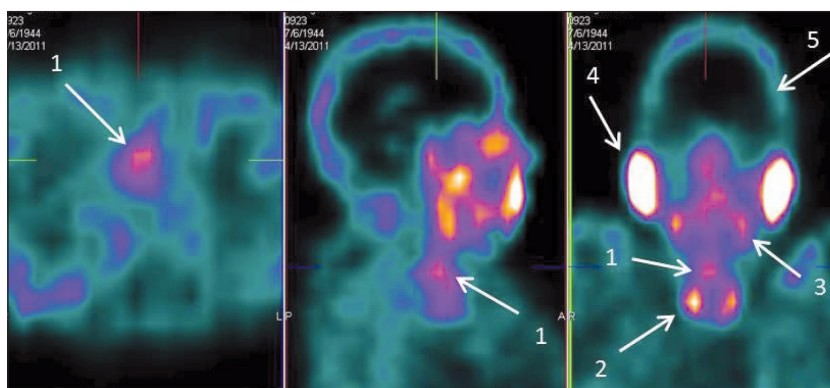


Рис. 1. ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ у пациента с диагнозом рак гортани T2N0M0:

1) очаг гиперфиксации препарата в проекции правых отделов гортани (опухоль правой голосовой складки); 2) включение препарата в проекции щитовидной железы; 3) включение препарата в проекции поднижнечелюстных слюнных желез; 4) включение препарата в проекции околоушных слюнных желез; 5) включение препарата в проекции мягких тканей апоневротического шлема

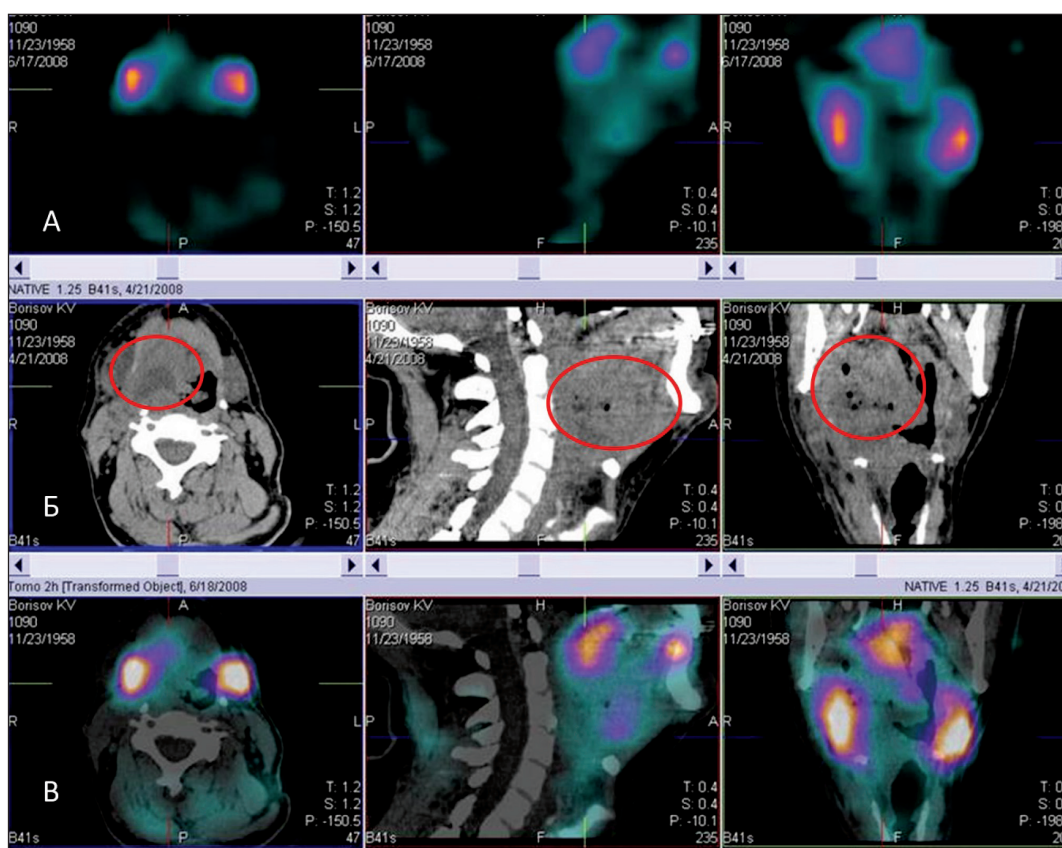


Рис. 2. Рак гортани T4N0M0 стадии. А – ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ: нет накопления РФП в гортани; Б – СКТ: визуализируется большая опухоль, поражающая все отделы с формированием полости распада; В – комбинация изображений ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ и СКТ



Рис. 3. ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ. Представлены результаты обследования пациента с диагнозом хронический гиперпластический ларингит. Отмечается отсутствие накопления индикатора в проекции гортани

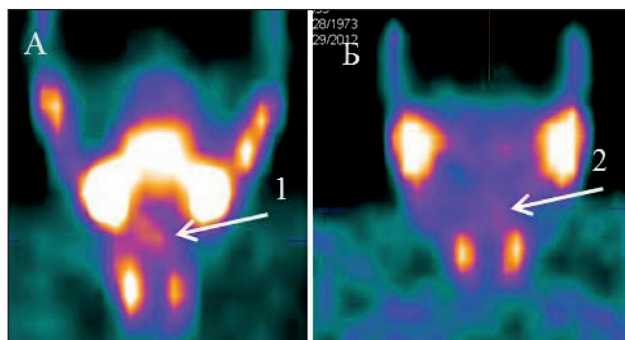


Рис. 4. Результаты ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ 2 пациентов с диагнозом хронический гиперпластический ларингит, ложноположительные результаты: А – визуализируется зона повышенной аккумуляции препарата в проекции правой половины гортани (1); Б – определяется участок слабоинтенсивного накопления препарата с нечеткими контурами в проекции левых отделов гортани (2)

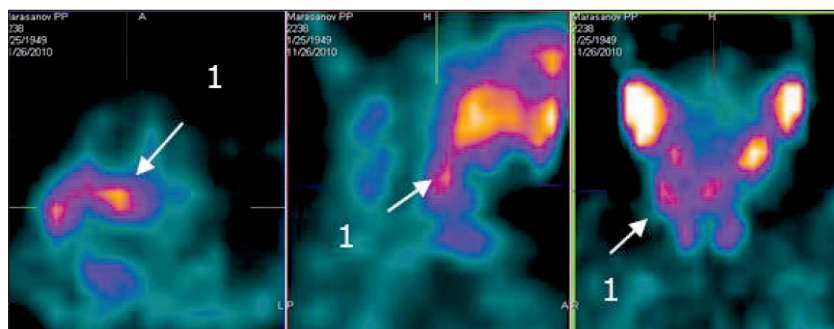


Рис. 5. Результаты ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ пациента с диагнозом рак гортани Т3N1M0: гиперфиксация препарата в проекции поднижнечелюстных лимфатических узлов справа, пораженных метастазами (1)

в визуализации объемных образований позволяет выявлять опухоли с минимальным размером 10 мм. Во втором случае опухоль была больших размеров (>4 см, T4N0M0) с полостью распада (рис. 2), нарушение кровоснабжения и трофики опухоли ограничило поступление РФП в опухолевые клетки. Чувствительность ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в визуализации опухолей гортани и гортаноглотки, по нашим данным, составила 95 %.

Для изучения специфичности ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в работу были включены пациенты с различной доброкачественной патологией гортани, исследование которым проводилось по стандартной методике и в тех же режимах, что и при обследовании больных раком гортани и гортаноглотки. Отсутствие патологических очагов аккумуляции радиофармпрепарата в проекции гортани определялось в 8 случаях из 10 (рис. 3), что было интерпретировано как истинно отрицательный результат и подтверждалось данными морфологического исследования.

Ложноположительный результат наблюдался в 2 случаях у больных с хроническим гиперпластическим ларингитом – патологический процесс выглядел как диффузно повышенное накопление препарата неоднородного характера с нечеткими контурами, интенсивность накопления индикатора при этом визуально варьировала от средних значений до низких (рис. 4).

информативность ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в выявлении метастазов в регионарные лимфатические узлы связана, прежде всего, с исходно высоким накоплением радиофармпрепарата в проекции щитовидной железы и поднижнечелюстных слюнных желез, экранирующим зоны регионарного лимфатического коллектора (рис. 6).

На современном этапе развития онкологии в клиническую практику все чаще внедряются новые методы лечения злокачественных новообразований, позволяющие выполнять органосохраняющие операции или в некоторых случаях отказаться от хирургического пособия. Проведение неoadъювантной лучевой терапии или химиолучевой тера-

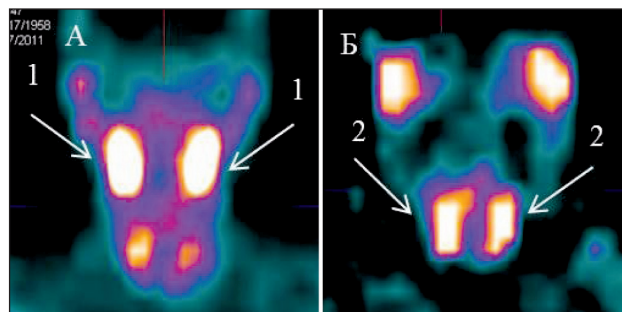


Рис. 6. Экранирование зон регионарного лимфооттока: А – гиперфиксация ^{99m}Tc -МИБИ в проекции поднижнечелюстных слюнных желез (1); Б – гиперфиксация индикатора в проекции щитовидной железы (2)

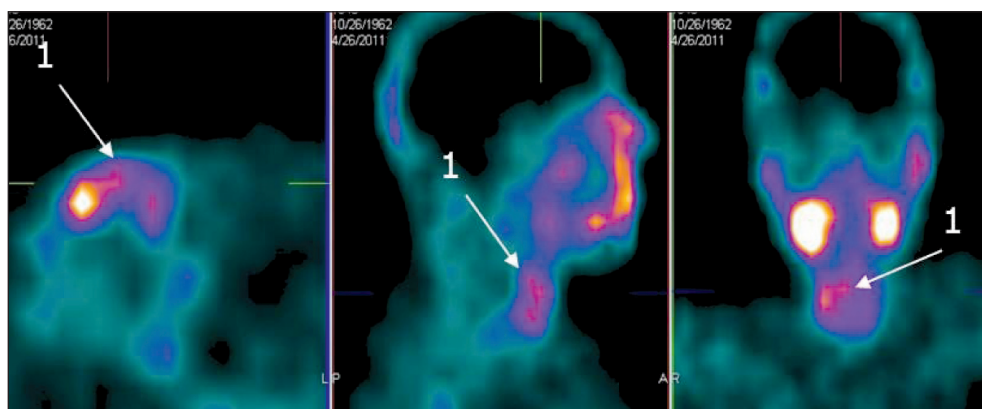


Рис. 7. Результаты ОФЭКТ гортани с ^{99m}Tc -МИБИ: Рак гортани T2N0M0, состояние после химиолучевой терапии. Рецидив. Визуализируется участок патологического накопления препарата (1) в проекции правых отделов гортани

пии при раке гортани дает надежду на сохранение органа. Действительно, в 55–77 % случаев такое лечение позволяет добиться полной резорбции и гарантировать локальный контроль опухолевого процесса. В то же время практически треть таких пациентов в течение первого года имеет локальный или локорегионарный рецидив [30]. Как правило, после лучевой или химиолучевой терапии развитие рецидива рака гортани сочетается с выраженными морфофункциональными изменениями органа, что, в свою очередь, затрудняет выявление патологического процесса. Даже самые современные методы лучевой диагностики, такие как КТ и МРТ, имеют относительно невысокие показатели чувствительности и специфичности в диагностике рецидивов рака гортани – 73–80 и 52–60 % соответственно.

В данное исследование было включено 10 человек с верифицированным диагнозом рецидива рака гортани. При ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ патологическое накопление индикатора в области рецидива визуализировалось у всех обследованных в виде асимметричного очага гиперфиксации препарата небольших размеров, низкой или средней интенсивности (рис. 7). Чувствительность ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в диагностике рецидивов рака гортани и гортаноглотки составила 100 %.

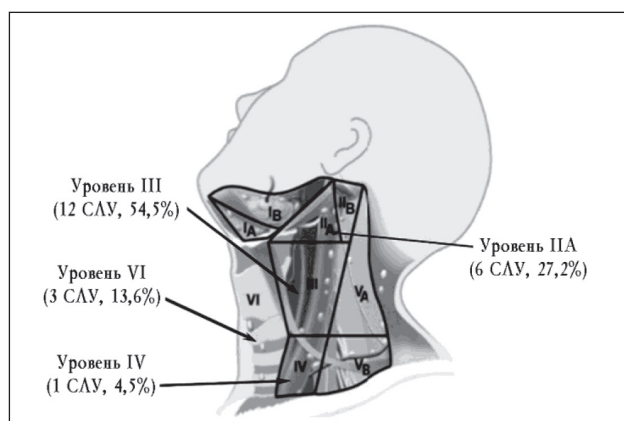


Рис. 8. Частота определения СЛУ в различных уровнях лимфооттока шеи

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография головы и шеи позволила выявить сторожевые лимфатические узлы у 16 пациентов с применением ^{99m}Tc -Технефита (всего выявлено 17 СЛУ) и у 5 пациентов с использованием ^{99m}Tc -«Алотех» (всего выявлено 7 СЛУ). При интраоперационной (радиометрической) детекции сторожевые лимфатические узлы обнаружены у 16 пациентов с применением ^{99m}Tc -Технефита (всего выявлено 22 СЛУ) и у всех 6 пациентов с использованием ^{99m}Tc -«Алотех» (всего выявлено 9 СЛУ). Таким образом, чувствительность ОФЭКТ в определении СЛУ составила 80 и 83 %, интраоперационной радиометрии – 80 и 100 % соответственно. Поскольку при детекции СЛУ невозможно выявление ложноположительных случаев, специфичность обоих методов также составила 100 %. Интенсивность включения ^{99m}Tc -Технефита и ^{99m}Tc -«Алотех» в СЛУ при ОФЭКТ составляла 1,5–2 и 5–8 % от места введения, при радиометрии 6–8 и 12–33 % соответственно.

Наиболее часто сторожевые лимфоузлы выявлялись в III уровне шеи (лимфатические узлы по ходу сонных артерий) – 12 (54,5 %) СЛУ и во IА уровне (поднижнечелюстные лимфатические узлы) – 6 (27,2 %) СЛУ (рис. 8). В остальных зонах шеи локализовалось меньшее количество сторожевых лимфатических узлов: уровень IV – 1 (4,5 %), уровень VI – 3 (13,6 %) СЛУ.

При гистологическом исследовании удаленных сторожевых лимфоузлов у 2 (7,7 %) пациентов выявлено метастатическое поражение. При динамическом наблюдении в течение 2 лет у этих пациентов отмечалось увеличение шейных лимфатических узлов и заподозрено прогрессирование заболевания (метастазы в шейные лимфатические узлы). Больным было проведено оперативное лечение в объеме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи на стороне поражения и гистологически подтверждено метастатическое поражение регионарных лимфоузлов. Таким образом, наличие метастатического поражения СЛУ свидетельствует

о лимфогенной диссеминации опухоли и возможном поражении регионарных лимфатических узлов клинически не реализованными метастазами. У 24 (92,3 %) больных отсутствовало метастатическое поражение СЛУ, при дальнейшем наблюдении не было зарегистрировано лимфогенного прогрессирования заболевания. В данном исследовании не наблюдалось феномена «прыгающих лимфогенных метастазов».

Заключение

ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ является высокоэффективным методом диагностики злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки, чувствительность, специфичность и точность метода составили 95, 80 и 92 % соответственно. Однако метод характеризуется крайне низкой чувствительностью в выявлении метастазов в регионарные лимфатические узлы. Достаточно высокие результаты

чувствительности были получены при диагностике рецидивов рака гортани и гортаноглотки, что является актуальным для клинической практики, поскольку проблема раннего выявления рецидивов рака гортани и гортаноглотки на сегодняшний день стоит достаточно остро.

Использование ^{99m}Tc -Технефита и для диагностики СЛУ при раке гортани и гортаноглотки характеризуется высокой эффективностью, при этом более высокая чувствительность наблюдалась с применением интраоперационной детекции – 80 и 100 % соответственно. ^{99m}Tc -«Алотех» характеризуется более высокой интенсивностью накопления в сторожевом лимфатическом узле, что облегчает его интраоперационное выявление. По результатам динамического наблюдения за пациентами рекомендовано выполнение радикальной операции с лимфодиссекцией шеи при выявлении метастатического поражения СЛУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017; 250.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году: заболеваемость и смертность. М., 2012; 260.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000; 479.
4. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. М., 2005; 300.
5. Маджидов М.Г. Сравнительный анализ методов консервативного лечения больных местно-распространенным раком гортаноглотки. Российский онкологический журнал. 2005; 2: 41–42.
6. Афанасьев С.Г., Августиневич А.В., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Возможности определения сторожевых лимфатических узлов у больных раком желудка. Сибирский онкологический журнал. 2009; 4: 27–31.
7. Канаев С.В., Новиков С.Н., Жукова Л.А., Зотова О.В., Семглазов В.Ф., Криворотко П.В. Использование данных радионуклидной визуализации индивидуальных путей лимфооттока от новообразований молочной железы для планирования лучевой терапии. Вопросы онкологии. 2011; 57 (5): 616–621.
8. Jimenez I.R., Roca M., Vega E., García M.L., Benítez A., Bajén M., Martín-Comín J. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radio localization. Nucl Med Commun. 2008 Feb; 29 (2): 166–72.
9. Paredes P., Vidal-Sicart S., Zanón G., Pahisa J., Fernández P.L., Velasco M., Santamaría G., Ortín J., Duch J., Pons F. Clinical relevance of sentinel lymph node in the internal mammary chain in Breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 Nov; 32 (11): 1283–7.
10. Schauer A., Becker W., Reiser M.F., Possinger K. The Sentinel Lymph Node Concept. Springer, 2005. 565.
11. Суркова П.В., Фролова И.Г., Чойнзонзов Е.Л., Черемисина О.В., Величко С.А., Чижевская С.Ю., Зельчан Р.В. Возможности спиральной компьютерной томографии в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных раком гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2011; 2: 39–44.
12. Chernov V., Triss S., Skuridin V., Lishmanov Yu. Thallium-199: a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. Int J Cardiac Imaging. 1996; 12 (2): 119–26.
13. Lishmanov Yu., Chernov V., Krivonogov N., Glukhov G., Maslova L. Perfusion scintigraphy of the myocardium with ^{199}Tl in experiment. Medical Radiology and Radiation Safety. 1988; 33 (3): 13–16.
14. Zelchan R., Chernov V., Medvedeva A., Sinilkin I., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Skuridin V., Bragina O. Study of a Glucose Derivative Labeled with Technetium-99m as Potential Radiopharmaceutical for Cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016; 43 (Suppl 1): 466.
15. Канаев С.В., Новиков С.Н., Бейнусов Д.С., Левченко Е.В., Гиришвили М.М., Арсеньев А.И., Жукова Л.А., Семенов И.И., Крживицкий П.И., Климашевский В.Ф., Нажмудинов Р. Роль однокфотонной эмиссионной компьютерной томографии и рентгеновской компьютерной томографии в диагностике метастатического поражения лимфоузлов у больных немелкоклеточным раком легкого. Вопросы онкологии. 2014; 60 (4): 476–81.
16. Medvedeva A., Chernov V., Sinilkin I., Zelchan R., Belevich Y., Chizhevskaya S., Slonimskaya E., Bragina O., Choyzonov E. ^{99m}Tc MIBI SPECT as a Tool for Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy Evaluation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016; 43 (Suppl 1): 278.
17. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слоимская Е.М., Синилкин И.Г. Сравнение результатов маммографии с ^{99m}Tc -Технетрилом в планарном и томографическом режимах. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2008; 5: 51–59.
18. Zhang A., Li P., Liu Q., Song S. Breast-specific gamma camera imaging with ^{99m}Tc -MIBI has better diagnostic performance than magnetic resonance imaging in breast cancer patients: A meta-analysis. Hell J Nucl Med. 2017 Jan-Apr; 20 (1): 26–35. doi: 10.1967/s002449910503.
19. Khawar A., Rafique M.A., Jafri R.A., Saeed S. Saeed Role of ^{99m}Tc MIBI SPECT in the Assessment of Response in Pharyngeal Carcinoma. Ann N Y Acad Sci. 2008 Sep; 1138: 50–7. doi: 10.1196/annals.1414.009.
20. Henze M., Mohammed A., Mier W., Rudat V., Dietz A., Nollert J., Eisenhut M., Haberkorn U. Pretreatment evaluation of carcinomas of the hypopharynx and larynx with ^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{123}I -alpha-methyl-L-tyrosine and ^{99m}Tc -hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002 Mar; 29 (3): 324–30.
21. Kim M.C., Kim H.H., Jung G.J., Lee J.H., Choi S.R., Kang D.Y., Roh M.S., Jeong J.S. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using ^{99m}Tc tin colloid in gastric cancer. Ann Surg. 2004 Mar; 239 (3): 383–7.
22. Hayashi H., Ochiai T., Mori M., Karube T., Suzuki T., Gunji Y., Hori S., Akutsu N., Matsubara H., Shimada H. Sentinel lymph node mapping for gastric cancer using a dual procedure with dye- and gamma probe-guided techniques. J Am Coll Surg. 2003 Jan; 196 (1): 68–74.
23. Koyama T., Tsubota A., Nariai K., Yoshikawa T., Mitsunaga M., Sumi M., Nimura H., Yanaga K., Yumoto Y., Mabashi Y., Takahashi H. Detection of sentinel nodes by a novel red fluorescent dye, ATX-S10Na (II), in an orthotopic xenograft rat model of human gastric carcinoma. Lasers Surg Med. 2007 Jan; 39 (1): 76–82.
24. Chernov V., Sinilkin I., Choyzonov E., Chizhevskaya S., Titskaya A., Zelchan R., Bragina O., Lyapunov A., Skuridin V. Comparative evaluation of ^{99m}Tc -Al 203 and ^{99m}Tc -fitat nanocolloids for sentinel lymph nodes visualization in patients with cancer of larynx and hypopharynx. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015; 42 (Suppl 1): 704. doi: 10.1007/s00259-015-3198-z.
25. Paredes P., Vidal-Sicart S., Zanón G., Pahisa J., Fernández P.L., Velasco M., Santamaría G., Ortín J., Duch J., Pons F. Clinical relevance of sentinel lymph node in the internal mammary chain in Breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 Nov; 32 (11): 1283–7.

Поступила 21.08.17

Принята в печать 18.09.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медведева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной лаборатории, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: medvedeva@tnimc.ru. SPIN-код: 9110-1730.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: chernov@tnimc.ru. SPIN-код: 6301-3612.

Зельчан Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач отделения радионуклидной лаборатории, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-код: 2255-5282.

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

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: frolovaig@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9800-9777.

Чижевская Светлана Юрьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: sch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9561-3382.

Чойнзон Евгений Лхамцупенович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: choynzonov@gmail.com. SPIN-код: 2240-8730.

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

Гольдберг Алексей Викторович, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: agoldyyy@gmail.com. SPIN-код: 4415-0138.

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

NUCLEAR MEDICINE IMAGING IN THE DETECTION OF LOCALLY ADVANCED LARYNGEAL AND HYPOPHARYNGEAL CANCER

A.A. Medvedeva¹, V.I. Chernov^{1,2}, R.V. Zeltchan¹, I.G. Sinilkin¹, I.G. Frolova¹, S.V. Chizevskaya¹, E.L. Choyazonov^{1,3}, O.V. Cheremisina¹, A.V. Goldberg¹

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

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: medvedeva@tnimc.ru¹

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia²

30, Lenina Avenue, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: chernov@tnimc.ru²

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia³

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: choynzonov@gmail.com³

Abstract

Introduction. The choice of adequate treatment for cancer patients and their survival rates significantly depend on the precise detection of the primary tumor and the assessment of the extent of cancer involvement. Despite advances in the treatment of laryngeal/hypopharyngeal cancer, many aspects of this problem are still unresolved. **The purpose of the study.** Diagnostic capabilities of nuclear medicine imaging in the detection and assessment of the spread of laryngeal/hypopharyngeal cancer were studied. **Material and methods.** The study included 40 patients with histologically verified laryngeal/ hypopharyngeal cancer, 10 patients with tumor recurrence after completion of therapy and 20 patients with benign laryngeal lesions. Single photon emission computed tomography (SPECT) was performed 20 minutes after the injection of ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI). Sentinel lymph nodes (SLNs) were detected in 26 patients after submucosal injections of ^{99m}Tc-Tehnefit or ^{99m}Tc-Alotech around the tumor. In 18 hours after the injection of ^{99m}Tc-Tehnefit and ^{99m}Tc-Alotech, SPECT was performed. In 24 hours after the injection of ^{99m}Tc-Tehnefit

and ^{99m}Tc -Alotech, intraoperative SLN detection was performed using Gamma Finder II. **Results.** SPECT with ^{99m}Tc -MIBI revealed laryngeal and hypopharyngeal tumors in 38 of the 40 patients. The ^{99m}Tc -MIBI uptake in metastatic lymph nodes was visualized in 2 (17 %) of the 12 patients. 28 SLNs were detected by SPECT and 31 SLNs were identified using the intraoperative gamma probe. The percentage of lymphotropic radiopharmaceuticals in the SLN was 5–10 % of the radioactivity in the injection site by SPECT and 12–33 % by intraoperative gamma probe detection. **Conclusion.** SPECT with ^{99m}Tc -MIBI is an effective tool for the diagnosis of laryngeal/hypopharyngeal cancer. The sensitivity, specificity and accuracy of this technique were 95, 80 and 92 %, respectively. The use of ^{99m}Tc -Tehnefit and ^{99m}Tc -Alotech for the detection of SLN in laryngeal/hypopharyngeal cancer patients was characterized by high efficacy, while intraoperative detection was more sensitive, being 80 and 100 %, respectively.

Key words: laryngeal cancer, hypopharyngeal cancer, metastasis in lymph nodes, diagnostics, nuclear medicine, sentinel lymph node.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow, 2017; 250. [in Russian]
2. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2010: morbidity and mortality. Moscow, 2012; 260. [in Russian]
3. Pachet A.I. Tumors of the head and neck. Moscow, 2000; 479. [in Russian]
4. Reshetov I.V., Chissov V.I., Trofimov E.I. Cancer of the laryngopharynx. Moscow, 2006; 300. [in Russian]
5. Madzhidov M.G. Comparative analysis of methods of conservative treatment of patients with locally advanced cancer of the laryngopharynx. Russian Journal of Oncology. 2005; 2: 41–42. [in Russian]
6. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Chernov V.I., Sinilkin I.G. The possibility of identifying sentinel lymph nodes in patients with gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2009; 4: 27–31. [in Russian]
7. Kanaev S.V., Novikov S.N., Zhukova L.A., Zotova O.V., Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V. Use of radionuclide imaging data of individual lymph drainage pathways from mammary neoplasms for radiotherapy planning. Problems in Oncology. 2011; 57 (5): 616–621. [in Russian]
8. Jimenez I.R., Roca M., Vega E., Garcia M.L., Benitez A., Bajén M., Martín-Comín J. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radio localization. Nucl Med Commun. 2008 Feb; 29 (2): 166–72.
9. Paredes P., Vidal-Sicart S., Zanón G., Pahisa J., Fernández P.L., Velasco M., Santamaría G., Ortín J., Duch J., Pons F. Clinical relevance of sentinel lymph node in the internal mammary chain in Breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 Nov; 32 (11): 1283–7.
10. Schauer A., Becker W., Reiser M.F., Possinger K. The Sentinel Lymph Node Concept. Springer, 2005. 565.
11. Surkova P.V., Frolova I.G., Choyzonov E.L., Cheremisinina O.V., Velichko S.A., Chizhevskaya S.Yu., Zelchan R.V. Possibilities of spiral computed tomography in assessing the effectiveness of preoperative chemotherapy in patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2011; 44 (2): 39–44. [in Russian]
12. Chernov V., Triss S., Skuridin V., Lishmanov Yu. Thallium-199: a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. Int J Cardiac Imaging. 1996; 12 (2): 119–26.
13. Lishmanov Yu., Chernov V., Krivonogov N., Glukhov G., Maslova L. Perfusion scintigraphy of the myocardium with $^{199\text{Tl}}$ in experiment. Medical Radiology and Radiation Safety. 1988; 33 (3): 13–16.
14. Zelchan R., Chernov V., Medvedeva A., Sinilkin I., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Skuridin V., Bragina O. Study of a Glucose Derivative Labeled with Technetium-99m as Potential Radiopharmaceutical for Cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016; 43 (Suppl 1): 466.
15. Kanaev S.V., Novikov S.N., Beinusov D.S., Levchenko E.V., Girshovich M.M., Arseniev A.I., Zhukova L.A., Semenov I.I., Krzhivitsky P.I., Klimashevsky V.F., Nazhmudinov R. Role of single-photon emission-computed tomography and x-ray computed tomography in diagnosing lymphatic metastases in patients with non-small cell lung cancer. Problems in Oncology. 2014; 60 (4): 476–81. [in Russian]
16. Medvedeva A., Chernov V., Sinilkin I., Zelchan R., Belevich Y., Chizhevskaya S., Slonimskaya E., Bragina O., Choyzonov E. ^{99m}Tc MIBI SPECT as a Tool for Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy Evaluation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016; 43 (Suppl 1): 278.
17. Titskaya A., Chernov V., Slonimskaya E., Sinilkin I. Comparison of ^{99m}Tc -MIBI Mammoscintigraphy Findings in Planar and Tomographic Images. Medical Radiology and Radiation Safety. 2008; 53 (5): 51–60. [in Russian]
18. Zhang A., Li P., Liu Q., Song S. Breast-specific gamma camera imaging with ^{99m}Tc -MIBI has better diagnostic performance than magnetic resonance imaging in breast cancer patients: A meta-analysis. Hell J Nucl Med. 2017 Jan-Apr; 20 (1): 26–35. doi: 10.1967/s002449910503.
19. Khawar A., Rafique M.A., Jafri R.A., Saeed S. Saeed Role of ^{99m}Tc MIBI SPECT in the Assessment of Treatment Response in Pharyngeal Carcinoma. Ann N Y Acad Sci. 2008 Sep; 1138: 50–7. doi: 10.1196/annals.1414.009.
20. Henze M., Mohammed A., Mier W., Rudat V., Dietz A., Nollert J., Eisenhut M., Haberkorn U. Pretreatment evaluation of carcinomas of the hypopharynx and larynx with $^{18\text{F}}$ -fluorodeoxyglucose, $^{123\text{I}}$ -alpha-methyl-L-tyrosine and ^{99m}Tc -hexakis-2-methoxyisobutylisnitrile. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002 Mar; 29 (3): 324–30.
21. Kim M.C., Kim H.H., Jung G.J., Lee J.H., Choi S.R., Kang D.Y., Roh M.S., Jeong J.S. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using ^{99m}Tc tin colloid in gastric cancer. Ann Surg. 2004 Mar; 239 (3): 383–7.
22. Hayashi H., Ochiai T., Mori M., Karube T., Suzuki T., Gunji Y., Hori S., Akutsu N., Matsubara H., Shimada H. Sentinel lymph node mapping for gastric cancer using a dual procedure with dye- and gamma probe-guided techniques. J Am Coll Surg. 2003 Jan; 196 (1): 68–74.
23. Koyama T., Tsubota A., Narai K., Yoshikawa T., Mitsunaga M., Sumi M., Nimura H., Yanaga K., Yumoto Y., Mabashi Y., Takahashi H. Detection of sentinel nodes by a novel red fluorescent dye, ATX-S10Na (II), in an orthotopic xenograft rat model of human gastric carcinoma. Lasers Surg Med. 2007 Jan; 39 (1): 76–82.
24. Chernov V., Sinilkin I., Choyzonov E., Chizhevskaya S., Titskaya A., Zelchan R., Bragina O., Lyapunov A., Skuridin V. Comparative evaluation of ^{99m}Tc -Al 203 and ^{99m}Tc -fitat nanocolloids for sentinel lymph nodes visualization in patients with cancer of larynx and hypopharynx. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015; 42 (Suppl 1): 704. doi: 10.1007/s00259-015-3198-z.
25. Paredes P., Vidal-Sicart S., Zanón G., Pahisa J., Fernández P.L., Velasco M., Santamaría G., Ortín J., Duch J., Pons F. Clinical relevance of sentinel lymph node in the internal mammary chain in Breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 Nov; 32 (11): 1283–7.

Received 21.08.17
Accepted 18.09.17

ABOUT THE AUTHORS

Anna A. Medvedeva, MD, PhD, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: medvedeva@tnimc.ru. SPIN-code: 9110-1730.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6301-3612.

Roman V. Zelchan, MD, PhD, Radiologist, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-code: 2255-5282.

Ivan G. Sinilkin, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 7254-3474.

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of the Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9800-9777.

Svetlana Yu. Chizhevskaya, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: sch@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9561-3382.

Evgeny L. Choynzonov, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of Tomsk National Research Medical Cancer of the Russian Academy of Sciences; Head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: choynzonov@gmail.com. SPIN-code: 2240-8730.

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

Alexey V. Goldberg, MD, Junior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: agoldyyy@gmail.com. SPIN-code: 4415-0138.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Пустынский И.Н., Таболинская Т.Д., Ткачев С.И., Алиева С.Б., Азизян Р.И., Кива Е.В., Егорова А.В., Петерсон С.Б. Лечение больных с местнораспространенными рецидивами рака кожи лица крио-лучевым методом. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 67–72. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-67-72.
For citation: Pustynskiy I.N., Tabolinovskaya T.D., Tkachev S.I., Alieva S.B., Azizian R.I., Kiva E.V., Egorova A.V., Peterson S.B. The treatment of patients with locally-advanced recurrent skin cancer of the face by cryo-radiotherapy. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 67–72. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-67-72.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ РЕЦИДИВАМИ РАКА КОЖИ ЛИЦА КРИО-ЛУЧЕВЫМ МЕТОДОМ

И.Н. Пустынский^{1,2}, Т.Д. Таболинская¹, С.И. Ткачев¹, С.Б. Алиева¹,
Р.И. Азизян¹, Е.В. Кива², А.В. Егорова², С.Б. Петерсон²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия¹
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: inpustynskiy@yandex.ru¹
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия²
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail: inpustynskiy@yandex.ru²

Аннотация

Целью работы явилось улучшение результатов лечения больных с местнораспространенными рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи лица. **Материал и методы.** Для лечения больных с местнораспространенными рецидивами рака кожи лица применён крио-лучевой метод, включающий проведение лучевой терапии РОД 2–2,5 Гр 5 дней в нед до СОД 60–70 Гр в сочетании с локальным охлаждением новообразования. Локальное охлаждение до температуры замораживания тканей производится с помощью криогенного аппарата жидким азотом по разработанной методике за 10–15 мин перед каждым сеансом облучения. Метод был применён по показаниям у 26 больных с местнораспространенными рецидивами базальноклеточного (n=21) и плоскоклеточного (n=5) рака кожи лица. Крио-лучевой метод не показан, если рецидив рака кожи возник после ранее проведенного лучевого лечения. **Результаты.** Полная регрессия опухоли достигнута у 23 (88,5 %) больных, остаточные опухоли были удалены хирургическим (n=2) и криохирургическим (n=1) методами. При последующем наблюдении в сроки от 2 до 14 лет рецидивы возникли у 3 (11,5 %) больных. Отмечены хорошие эстетические и функциональные результаты лечения. **Заключение.** Показана высокая эффективность крио-лучевого метода, получены хорошие эстетические, функциональные и отдалённые результаты.

Ключевые слова: рак кожи лица, местнораспространенный рецидив, крио-лучевое лечение.

Лечение больных с рецидивами рака кожи лица является сложным. Рецидивные новообразования, располагающиеся на фоне рубцов после предыдущих вмешательств, имеют инфильтративный тип роста с нечёткими границами [1–3]. В Международных клинических рекомендациях рецидивы рака кожи относят к группе высокого риска повторного рецидива заболевания. Рекомендуются выполнять хирургическое удаление данных с морфологической оценкой краёв резекции. Показано, что после удаления рецидивов рака кожи частота повторных рецидивов заболевания выше и прогноз хуже, чем при первичных опухолях [1, 4, 5].

При удалении рецидивных злокачественных новообразований кожи в области лица возникают значительные дефекты тканей, что требует слож-

ных реконструктивных вмешательств, которые не всегда приводят к удовлетворительным эстетическим, функциональным и отдалённым результатам [6–8]. Органы и анатомические структуры лица имеют большое функциональное и эстетическое значение, характеризуются неповторимым индивидуальным рельефом. Сохранение форм и функций тканей лица имеет особое значение и определяет качество жизни пациентов [9–12].

Одним из современных эффективных методов лечения больных раком кожи является криодеструкция опухоли. К преимуществам криогенного метода относится особая полноценная регенерация тканей с сохранением их форм и функций, образованием малозаметных, мягких, физиологичных рубцов. Однако при удалении рецидивных форм

рака кожи возможности криогенного метода недостаточно изучены, показания к его применению ограничены поверхностными формами новообразований [1, 13, 14].

При лечении больных базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи лица широко применяется лучевая терапия, которая позволяет сохранять местные ткани, обеспечивая хорошие эстетические и функциональные результаты. Продолжается изучение возможностей лучевой терапии при лечении местнораспространенных и рецидивных форм рака кожи [1, 15–18]. Экспериментальные исследования показали, что охлаждение злокачественного новообразования при определённых режимах сенсibiliзирует клетки к последующему лучевому воздействию, что может способствовать повышению эффективности лечения [19, 20].

Материал и методы

С целью улучшения результатов лечения больных с местнораспространенными формами рака кожи лица нами разработан крио-лучевой метод, который основан на данных экспериментальных исследований. Крио-лучевое лечение осуществляется следующим образом. Непосредственно перед каждым сеансом лучевой терапии, за 10–15 мин до облучения, производится однократное локальное охлаждение опухоли с помощью криогенных аппаратов «КРИО-02», «КРИО-05», «КРИО-01 «Еламед» отечественного производства. В качестве хладагента применяется жидкий азот. Применение отечественной криогенной техники, разработанной при участии клиницистов, а также данные экспериментальных исследований, проведенных в нашей клинике, позволяют выполнять управляемое, контролируемое локальное охлаждение тканей и прогнозировать эффекты криогенного воздействия [1].

При крио-лучевом лечении охлаждение, как правило, осуществляется способом криоорошения, реже применяется криогенное воздействие путем криоаппликации или сочетание данных способов. Охлаждение производится до температуры 0–5°C на клинически определяемой границе опухоли и здоровой ткани, при этом центральная часть новообразования, непосредственно контактирующая с криоинструментом, охлаждается до более низких температур. Выбор наиболее эффективного способа охлаждения зависит от размеров, локализации и клинической формы опухоли. При новообразо-

ваниях с большой площадью поверхности применяется способ многопольного охлаждения, когда поля криогенного воздействия перекрывают друг друга по принципу «олимпийских колец».

Облучение опухоли ежедневно проводится с использованием электронного или фотонного излучения, генерируемого линейным ускорителем в разовой очаговой дозе 2–2,5 Гр 5 дней в нед до СОД 60–70 Гр. Поля лучевого воздействия зависили от размеров, формы и морфологического строения опухоли. В зону облучения включаются также окружающие опухоль здоровые ткани на расстоянии не менее 2–2,5 см от клинически определяемой границы новообразования. При лечении больных с распространенными рецидивами плоскоклеточного рака кожи лица в поля облучения включаются также зоны регионарного метастазирования на шее.

После достижения суммарной очаговой дозы 40–45 Гр производится оценка степени регрессии новообразования. Разработанные режимы локального охлаждения исключают возникновение значительного отека тканей, что позволяет в процессе лечения контролировать границы и степень регрессии опухоли. В случае полной регрессии новообразования лечение продолжается по радикальной программе до СОД 60–70 Гр. При наличии остаточной опухоли на втором этапе возможно выполнение хирургического или криохирургического вмешательства в плане комбинированного лечения.

Таким образом, в процессе крио-лучевого лечения центральная часть опухоли, наиболее радиорезистентная, подвергается криогенной деструкции, которая наступает в результате глубокого охлаждения до температур ниже «пороговой». В нижележащих тканях, находящихся в области более высоких температур, наступают изменения, повышающие чувствительность опухолевой ткани к лучевому воздействию. При крио-лучевом лечении по разработанному способу от сеанса к сеансу облучения в опухоли происходит кумуляция повреждений, а в окружающих здоровых тканях наблюдаются выраженные репаративные процессы. После подведения полной суммарной поглощенной дозы происходит дальнейшее разрушение опухолевых клеток, а в здоровых, окружающих опухоль тканях нарастают процессы репарации. Новизна метода подтверждена патентами РФ на изобретения (№ 2056876, приоритет от 18.12.1990; № 2257873, приоритет от 27.02.2004).

Крио-лучевой способ был применен при лечении 26 больных с местнораспространенными,

Таблица 1

Распределение больных с рецидивами рака кожи лица по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет						Всего
	до 40 лет	40–49	50–59	60–69	70–79	80 и более	
Мужчины	1	2	3	1	4	1	12 (46 %)
Женщины		3	2	2	3	4	14 (54 %)
Итого	1	5	5	3	7	5	26 (100 %)

Таблица 2

Виды лечения, примененные по месту жительства у больных с рецидивами рака кожи до крио-лучевого лечения

Метод лечения	Лечение первичной опухоли	Лечение рецидивов первичной опухоли
Хирургическое лечение	12	3
Криодеструкция	10	6
Фотодинамическая терапия	3	2
Электрокоагуляция	1	
Всего	26 (100 %)	11 (42,3 %)

Таблица 3

Локализация и размеры рецидивов рака кожи головы и лица

Локализация опухоли	Размеры рецидивной опухоли			ВСЕГО
	2–3 см	3–4 см	Более 4 см	
Кожа носа	5	9		14 (53,8 %)
Височная область		1	1	2 (7,7 %)
Кожа лобной области		2	1	3 (11,5 %)
Щека		2	2	4 (15,4 %)
Ушная раковина	1	1		2 (7,7 %)
Теменная область			1	1 (3,9 %)
Итого	6 (23 %)	15 (58 %)	5 (19 %)	26 (100 %)

морфологически подтвержденными рецидивами базальноклеточного (n=21) и плоскоклеточного (n=5) рака кожи головы и лица (табл. 1), из них 12 мужчин, 14 женщин; 11 (44 %) пациентов находились в трудоспособном возрасте, при этом эстетические и функциональные результаты лечения приобретали особое значение. Во всех случаях рецидивы рака кожи возникли у больных, которые ранее получали противоопухолевое лечение в других лечебных учреждениях (табл. 2).

Противопоказанием к проведению крио-лучевого лечения являлась ранее проведенная лучевая терапия. Отмечено, что рецидивы рака кожи после лучевой терапии проявляют резистентность к повторному облучению, при этом клиническое течение заболевания приобретает более агрессивный характер и опухоль упорно рецидивирует. Лечение местнораспространенных рецидивов рака кожи после лучевой терапии, новообразований, поражающих ткани глазницы, слюнные железы, кости черепа и структуры основания черепа, мы осуществляли путём радикального хирургического удаления опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта. В перечисленных клинических ситуациях крио-лучевое лечение не показано.

Во всех случаях размеры рецидивной опухоли превышали 2 см, при этом у большинства (77 %) больных максимальный размер новообразования был более 3 см. Поражение средней, так называемой «Н-зоны» лица, наиболее значимой с косметической и функциональной точки зрения и сложной для лечения наблюдалось у 22 (84,6 %) больных. Также необходимо учесть наличие выраженных рубцовых изменений тканей лица после ранее проведенного лечения, потенциально опасных в плане рецидива заболевания. Таким образом, во всех

случаях имели место местнораспространенные рецидивы базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи лица (табл. 3).

Применение крио-лучевого метода лечения у данной группы больных было обусловлено рядом обстоятельств, связанных со сложностью клинических ситуаций. Все рецидивные новообразования поражали те или иные «критические», функционально и эстетически важные структуры лица – наружный нос, веки, ушную раковину, губы, при этом вовлечение тканей лица в опухолевый процесс было столь значительным, что эффективная реконструкция при хирургическом иссечении была бы невозможна. В ряде случаев выполнение хирургических вмешательств оказалось невозможным в связи с тяжёлым общим состоянием больных или их категорическим отказом от операции.

Результаты и обсуждение

В результате крио-лучевого лечения, проведенного по разработанной методике, полная регрессия опухоли была достигнута у 23 (88,5 %) больных. В 2 случаях при частичной регрессии опухоли было выполнено хирургическое удаление остаточной опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта, в 1 случае – криодеструкция остаточной опухоли. В процессе крио-лучевого лечения, после его окончания и при последующем наблюдении осложнений не отмечено. Все пациенты хорошо переносили крио-лучевое лечение, у пожилых больных с тяжелой сопутствующей патологией не было отмечено обострения сопутствующих заболеваний и какого-либо ухудшения общего состояния.

При последующем наблюдении рецидивы рака кожи возникли у 3 (11,5 %) больных. Без при-

Таблица 4

Отдаленные результаты крио-лучевого лечения рецидивов рака кожи головы и лица в зависимости от локализации

Локализация опухоли	Рецидив	Регионарный метастаз	Отдаленные метастазы
Кожа носа (n=14)	1	1	—
Височная область (n=2)	—	—	—
Лобная область (n=3)	—	—	—
Кожа щеки (n=4)	1	—	1
Ушная раковина (n=2)	1	—	—
Теменная область (n=1)	—	—	—
Всего (n=26)	3 (11,5 %)	1 (3,8 %)	1 (3,8 %)



Рис. 1. Больной М., 29 лет. Местнораспространенный рецидив плоскоклеточного рака кожи левой щеки после хирургического лечения по месту жительства. Опухоль имеет инфильтративную форму роста, распространяется до слизистой оболочки щеки, поражает носогубную складку, кожу верхней губы, опухолевая инфильтрация достигает угла рта



Рис. 2. Больной М. через 2 года после крио-лучевого лечения без признаков рецидива заболевания. Ткани и контуры лица сохранены, имеется малозаметный мягкий рубец в области левой щеки

знаков рецидива заболевания в сроки от 2 до 10 лет наблюдались 23 (88,5 %) больных (табл. 4). При длительных сроках мониторинга после лечения (от 2 до 14 лет) причиной смерти больных пожилого и преклонного возраста становились тяжелые сопутствующие заболевания, которые не были связаны со злокачественной опухолью кожи. Рак кожи явился причиной смерти 1 больной с инфильтративной формой плоскоклеточного рака кожи щеки в результате возникновения отдаленных метастазов в печени и костях скелета; 1 пациентка выбыла из-под контроля, однако до этого она наблюдалась более 2 лет без признаков рецидива.

Таким образом, распространенные рецидивы базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи лица были излечены у 25 (96 %) пациентов с максимальным сохранением форм и функций лица благодаря оптимальной регенерации тканей лица после крио-лучевого воздействия, при этом у 21 (80,1 %) больного удалось достичь стойкого излечения только при применении крио-лучевого метода. Пациенты трудоспособного возраста вер-

нулись к прежней работе с сохранением качества жизни и полноценной реабилитацией после окончания лечения (рис. 1, 2).

Выводы

Полученные результаты показывают, что метод крио-лучевого лечения позволил достичь высоких показателей излечения больных с местнораспространенными рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи лица. Благодаря сохранению форм и функций местных тканей удалось сохранить хорошее качество жизни и обеспечить полноценную реабилитацию. Полученные отдаленные результаты не уступают другим методам лечения, при этом у абсолютного большинства больных удалось избежать выполнения травматичных и калечащих оперативных вмешательств. Таким образом, крио-лучевой метод, примененный в соответствии с разработанными показаниями, позволил улучшить результаты и создать новые возможности в лечении больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи лица.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2013. 478.
2. Франциянц Е.М., Позднякова В.В., Ирхина А.Н. Лечение больных местнораспространенным и рецидивным плоскоклеточным раком кожи. Сибирское медицинское обозрение. 2010; 63 (3): 88–91.

3. Pompucci A., Rea G., Farallo E., Salgarello M., Campanella A., Fernandez E. Combined treatment of advanced stages of recurrent skin cancer of the head. J Neurosurg. 2004 Apr; 100 (4): 652–8.

4. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общероссийской онкологической сети (США). М., 2011. 438.

5. Ouyang Y.H. Skin Cancer of the Head and Neck. *Semin Plast Surg.* 2010 May; 24 (2): 117–26. doi: 10.1055/s-0030-1255329.
6. Карпенко А.В., Роман Л.Д., Субатуллин Р.Р. Опыт лечения местнораспространенного базально-клеточного рака кожи в области головы и шеи. *Сибирский онкологический журнал.* 2012; 4: 77–78.
7. Kauvar A.N., Cronin T.Jr., Roenigk R., Hruza G., Bennett R.; *American Society for Dermatologic Surgery.* Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg.* 2015 May; 41 (5): 550–71. doi: 10.1097/DSS.0000000000000296.
8. Sartore L., Lancerotto L., Salmaso M., Giatsidis G., Paccagnella O., Alaibac M., Bassetto F. Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncol Rep.* 2011 Dec; 26 (6): 1423–9. doi: 10.3892/or.2011.1453.
9. Гамаюнов С.В. Базальноклеточный рак кожи – обзор современного состояния проблемы. *Практическая онкология.* 2012; 13 (2): 92–106.
10. Дзыбова Э.М., Варданян К.Л., Василевская Е.А. Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика, методы лечения и профилактики. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015; 14 (4): 4–14.
11. Новиков А.Г. Клинико-морфологическая характеристика, диагностика и лечение базально-клеточного рака кожи. *Клиническая дерматология и венерология.* 2010; 10 (3): 106–108.
12. Rahimi S. Squamous Cell Carcinoma of Skin: A brief review. *Clin Ter.* 2013; 164 (2): 143–7. doi: 10.7417/CT.2013.1534.
13. Ганцев Ш.Х., Юсупов А.С. Плоскоклеточный рак кожи. *Практическая онкология.* 2012; 13 (2): 80–91.
14. Kuyfik E.G. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg.* 2004 Feb; 30 (2 Pt 2): 297–300.
15. Гарбузов М.И. К вопросу о реальных возможностях лучевой терапии местнораспространенных раков кожи челюстно-лицевой области. *Современная онкология.* 2012; 2: 54–64.
16. Панышин Г.А., Рыбаков Ю.Н., Новикова И.В., Близиных О.П., Гвариеви А.А., Васильев В.Н. Лучевая терапия базальноклеточного рака кожи с использованием близкофокусной рентгенотерапии и электронного излучения с энергией 6–12 МэВ. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.* 2015; 15 (2): 2.
17. Hulyalkar R., Rakkhit T., Garcia-Zuazaga J. The role of radiation therapy in the management of skin cancers. *Dermatol Clin.* 2011 Apr; 29 (2): 287–96. doi: 10.1016/j.det.2011.01.004.
18. Khan L., Breen D., Zhang L., Balogh J., Czarnota G., Lee J., Tsao M.N., Barnes E.A. Predictors of recurrence after radiotherapy for non-melanoma skin cancer. *Curr Oncol.* 2014 Apr; 21 (2): e326–9. doi: 10.3747/co.21.1727.
19. Календо Г.С., Бажутова Г.А., Сланина С.В., Шенталь В.В., Ткачев С.И., Пустынский И.Н. Динамика восстановления популяции опухолевых клеток после применения слабого криогенного воздействия в качестве радиомодифицирующего фактора. Материалы III Международного симпозиума «Механизмы действия сверхмалых доз». М., 2002. 47.
20. Slanina S., Bazhutova G., Pustynskiy I., Lubaev V., Yagubov A. Survival of the cultured human tumor cells exposed to cryo-radiation treatment. 7-th International Conference of Anticancer Research. 2004; October 25–30, Corfu, Greece. 3608.

Поступила 11.09.17

Принята в печать 25.10.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пустынский Илья Николаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения №4 отдела опухолей головы и шеи, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: inpustynskiy@yandex.ru. SPIN-код: 9947-7850.

Таболинская Татьяна Дмитриевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения координации и внедрения опыта в диагностике и лечении злокачественных новообразований централизованного научно-организационного отдела, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: problcomhn@yandex.ru

Ткачев Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник радиологического отделения, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: sitkachev@gmail.com. SPIN-код: 2150-6017.

Алиева Севил Багатуровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник радиологического отделения, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: drsevil@mail.ru

Азизян Рубен Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим отделением № 4 отдела опухолей головы и шеи, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: rubenazizian@gmail.com

Кива Екатерина Владимировна, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, (г. Москва). E-mail: problcomhn@yandex.ru

Егорова Ангелина Владимировна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (г. Москва). E-mail: problcomhn@yandex.ru

Петерсон Сергей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (г. Москва). E-mail: problcomhn@yandex.ru

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

CRYO-RADIOTHERAPY FOR LOCAL LYADVANCED RECURRENT SKIN CANCER OF THE FACE

**I.N. Pustynskiy^{1,2}, T.D. Tabolinovskaya¹, S.I. Tkachev¹, S.B. Alieva¹,
R.I. Azizian¹, E.V. Kiva², A.V. Egorova², S.B. Peterson²**

N.N. Blokhin National Medical Research Cancer Center, Moscow, Russia¹
24, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia.

E-mail: inpustynskiy@yandex.ru¹

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia²

1, Ostrovitianov str., 11799-Moscow, Russia. E-mail: inpustynskiy@yandex.ru²

Abstract

The aim of the study was to improve the treatment outcomes for patients with locally advanced recurrent basal cell and squamous cell skin carcinomas of the face. **Material and methods.** A total of 26 patients with locally advanced recurrent basal cell (n=21) and squamous cell (n=5) skin carcinomas of the skin were treated with radiotherapy (2–2.5 Gy daily fractions to a total dose of 60–70 Gy, 5 days a week) in combination with local freezing of the tumor. Local cooling of the tumor to the temperature of tissue freezing was performed 10–15 minutes before each session of radiation therapy using liquid nitrogen cryo-preservation equipment. Patients with recurrent skin cancer who had received previously radiation therapy were not eligible for cryo-radiotherapy. **Results.** Complete response was achieved in 23 (88.5 %) patients, residual tumors were removed by conventional surgery (n=2) and cryosurgery (n=1). At 2 to 14-year follow up, recurrences of skin cancer occurred in 3 (11.5 %) cases. Good aesthetic and functional results were observed. **Conclusion.** Cryo-radiotherapy was shown to be effective, providing long-term aesthetic and functional results.

Key words: skin cancer of the face, locally-advanced recurrent tumors, cryo-radiotherapy.

REFERENCES

1. Paches A.I. Head and neck tumors. Moscow, 2013. 478. [in Russian]
2. Frantsiyants E.M., Pozdnyakova V.V., Irkhina A.N. Treatment of patients with locally advanced and recurrent squamous cell skin cancer. *Siberian Medical Review*. 2010; 63 (3): 88–91. [in Russian]
3. Pompucci A., Rea G., Farallo E., Salgarello M., Campanella A., Fernandez E. Combined treatment of advanced stages of recurrent skin cancer of the head. *J Neurosurg*. 2004 Apr; 100 (4): 652–8.
4. *Clinical recommendations for the treatment of head and neck tumors* (USA). Moscow, 2011. 438. [in Russian]
5. Ouyang Y.H. Skin Cancer of the Head and Neck. *Semin Plast Surg*. 2010 May; 24 (2): 117–26. doi: 10.1055/s-0030-1255329.
6. Karpenko A.V., Roman L.D., Sibgatullin R.R. Experience in treating locally advanced basal cell skin carcinoma of head and neck. *Siberian Journal of Oncology*. 2012; 4: 77–78. [in Russian]
7. Kauvar A.N., Cronin T. Jr., Roenigk R., Hruza G., Bennett R.; *American Society for Dermatologic Surgery*. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg*. 2015 May; 41 (5): 550–71. doi: 10.1097/DSS.0000000000000296.
8. Sartore L., Lancerotto L., Salmaso M., Giatsidis G., Paccagnella O., Alaibac M., Bassetto F. Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncol Rep*. 2011 Dec; 26 (6): 1423–9. doi: 10.3892/or.2011.1453.
9. Gamayunov S.V. Basal cell skin carcinoma – current review. *Practical Oncology*. 2012; 13 (2): 92–106. [in Russian]
10. Dzybova E.M., Vardanyan K.L., Vasilevskaya E.A. Squamous cell carcinoma of the skin: clinical presentation, diagnosis, treatment and prevention. *The Russian Journal of Dermatology and Venereology*. 2015; 14 (4): 4–14. [in Russian]
11. Novikov A.G. Clinical-morphological characteristics, diagnosis and treatment of basal cell skin carcinoma. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2010; 10 (3): 106–108. [in Russian]
12. Rahimi S. Squamous Cell Carcinoma of Skin: A brief review. *Clin Ter*. 2013; 164 (2): 143–7. doi: 10.7417/CT.2013.1534.
13. Gantsev Sh.H., Yusupov A.S. Squamous cell carcinoma of the skin. *Practical oncology*. 2012; 13 (2): 80–91. [in Russian]
14. Kuflik E.G. Cryosurgery for skin cancer: 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg*. 2004 Feb; 30 (2 Pt 2): 297–300.
15. Garbuzov M.I. To the problem of the efficacy of radiation therapy for locally advanced skin cancer of the maxillofacial region. *Current Oncology*. 2012; 2: 54–64. [in Russian]
16. Panshin G.A., Rybakov Y.N., Novikova I.V., Bliznyukov O.P., Gvarishvili A.A., Vasiliev V.N. Radiation therapy squamous cell carcinoma of the skin using the close-focus x-ray and electron radiation with energy of 6-12 MeV. *Bulletin of the Russian scientific center of roentgenoradiology of Russia*. 2015; 15 (2): 2. [in Russian]
17. Hulyalkar R., Rakkhit T., Garcia-Zuazaga J. The role of radiation therapy in the management of skin cancers. *Dermatol Clin*. 2011 Apr; 29 (2): 287–96. doi: 10.1016/j.det.2011.01.004.
18. Khan L., Breen D., Zhang L., Balogh J., Czarnota G., Lee J., Tsao M.N., Barnes E.A. Predictors of recurrence after radiotherapy for non-melanoma skin cancer. *Curr Oncol*. 2014 Apr; 21 (2): e326–9. doi: 10.3747/co.21.1727.
19. Kalendo G.S., Bazhutova G.A., Slanina S.V., Shental V.V., Tkachev S.I., Pustynskiy I.N. Changes in the population of tumor cells after cryogenic exposure as a radiomodified factor. *Proceedings of III International Symposium*. Moscow, 2002. 47. [in Russian]
20. Slanina S., Bazhutova G., Pustynskiy I., Lubaev V., Yagubov A. Survival of the cultured human tumor cells exposed to cryo-radiation treatment. 7-th International Conference of Anticancer Research. 2004; October 25–30, Corfu, Greece. 3608.

Received 11.09.17
Accepted 25.10.17

ABOUT THE AUTHORS

Ilya N. Pustynskiy, MD, DSc, Senior Researcher of Surgery Department № 4, Brach of Head and Neck Tumors, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: inpustynskiy@yandex.ru. SPIN-code: 9947-7850.

Tatyana D. Tabolinovskaya, MD, PhD, Senior Researcher of Scientific and Organizational Department, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: problcomhn@yandex.ru

Sergey I. Tkachev, MD, DSc, Professor, Leading Researcher of Radiology Department, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: sitkachev@gmail.com. SPIN-code: 2150-6017.

Sevil B. Alieva, MD, DSc, Leading Researcher of Radiology Department, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: drsevil@mail.ru

Ruben I. Azizian, MD, DSc, Professor, Head of Surgery Department № 4, Brach of Head and Neck Tumors, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: rubenazizian@gmail.com

Ekaterina V. Kiva, MD, Postgraduate, Department of Oncology and Radiology, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). E-mail: problcomhn@yandex.ru

Angelina V. Egorova, MD, PhD, Professor of Department of Oncology an Radiology, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). E-mail: problcomhn@yandex.ru

Sergey B. Peterson, MD, DSc, Professor, Head of Department of Oncology an Radiology, Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). E-mail: problcomhn@yandex.ru

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-73-85

УДК: 616.19-006.6-08:615.357:575.113

Для цитирования: Любченко Л.Н., Филиппова М.Г., Мехтиева Н.И., Шендрикова Т.А., Семьянихина А.В., Снеговой А.В. CYP2D6-генотипирование в оценке эффективности терапии тамоксифеном у больных гормоноположительным раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 73–85. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-73-85. For citation: Lyubchenko L.N., Filippova M.G., Mekhtieva N.I., Shendrikova T.A., Semaynikhina A.V., Snegovoy A.V. CYP2D6-genotyping in the assessment of the effectiveness of therapy with tamoxifen in patients with advanced hormone receptor-positive breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 73–85. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-73-85.

CYP2D6-ГЕНОТИПИРОВАНИЕ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ТАМОКСИФЕНОМ У БОЛЬНЫХ ГОРМОНОПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Н. Любченко, М.Г. Филиппова, Н.И. Мехтиева, Т.А. Шендрикова, А.В. Семьянихина, А.В. Снеговой

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: clingen@mail.ru

Аннотация

Тамоксифен является препаратом выбора при эндокринотерапии гормоноположительного рака молочной железы у женщин в репродуктивном периоде. Метаболическая активность тамоксифена в организме определяется активностью фермента CYP2D6, кодируемого одноименным геном: под действием фермента тамоксифен переходит в метаболически активную форму – эندоксифен. Фармакогенетическое тестирование гена CYP2D6 у пациентов с гормоноположительным раком молочной железы поможет прогнозировать эффективность терапии и оценить риск развития побочных эффектов в целях улучшения отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормонотерапия, тамоксифен, фармакогенетическое тестирование, ген CYP2D6.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди злокачественных заболеваний у женщин в России – 20,9 % случаев за 2015 г. В структуре смертности в 2012 г. РМЖ также занимал 1-е место [1]. Рак молочной железы представляет собой фенотипическое и генотипическое сложное онкологическое заболевание, при котором клиническая симптоматика, результаты лечения и прогноз зависят от подтипа и подгруппы опухоли, определяемых на основании комплексных методов с привлечением инструментальных методов, традиционных морфологических маркеров, постоянно развивающихся методов иммуногистохимии и молекулярной генетики. Методы терапии также прошли длительный путь от сложных схем комбинированного и комплексного лечения до монотерапии целевого назначения. Эндокринотерапия занимает важное место в лечении рецептор-положительного РМЖ, позволяя получать хорошие результаты при низкой токсичности. Тамоксифен

широко используется в химиотерапии и при профилактике рецидивов эстрогензависимых (ER+) форм РМЖ. Продолжительные исследования показали, что его применение снижает риск рецидива и смерти на 30 % (независимо от использования систематической химиотерапии), по другим данным, – на 50 %. Ингибиторы ароматазы (анастрозол и летрозол) эффективнее тамоксифена, но из-за значительного количества побочных реакций подходят гораздо меньшему числу пациентов.

Доля гормоноположительного РМЖ составляет 65–75 % всех случаев инвазивного РМЖ [2]. С начала 1980-х гг. тамоксифен, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, является «золотым стандартом» в лечении эстрогенположительного РМЖ. В качестве стандарта длительности гормонотерапии определен срок в 5 лет с возможностью дальнейшего продления лечения еще на 5 лет. В исследовании ATLAS (Adjuvant Tamoxifen-Longer Against Shorter), которое особенно актуально для

женщин в репродуктивном периоде, оценивались преимущества приема тамоксифена в течение 10 лет по сравнению с 5-летним приемом. Во 2-й «пятилетке» не получено достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах. Однако в последующие после окончания приема пять лет риск летального исхода от РМЖ был ниже на 2,8 % в группе, в которой тамоксифен применялся в течение 10 лет, чем в группе его пятилетнего приема [3]. Преимущество 10-летнего использования тамоксифена также было продемонстрировано в исследовании aTTom (adjuvant Tamoxifen – to offer more?) [4]. Однако у некоторых больных, несмотря на иммуногистохимически подтвержденный гормоноположительный статус опухоли, применение тамоксифена не демонстрирует ожидаемой эффективности.

Фармакогенетика тамоксифена

Метаболизм тамоксифена осуществляется преимущественно в печени, где он подвергается 4-гидроксигированию, в результате чего образуется активный метаболит тамоксифена – эндоксифен. По данным разных авторов, у больных гормоноположительным РМЖ при приеме тамоксифена в стандартной дозе 20 мг/сут концентрация 4-гидрокситамоксифена составляет 10–20 % от концентрации эндоксифена, который примерно в 100 раз легче связывается с рецепторами эстрогенов, чем его предшественники [5–8].

Фармакологическая активность тамоксифена зависит от его преобразования ферментами цитохрома P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19) [9, 10]. Цитохром P450 (CYP-450) – суперсемейство гемопротеинов, катализирующих реакции монооксигеназ у всех живых существ. У эукариотических организмов эти протеины являются мембранными и участвуют в метаболизме эндогенных соединений, токсинов и экзогенных веществ (лекарственных средств (ЛС)). Ферменты метаболизма суперсемейства CYP-450 участвуют в I фазе метаболизма ЛС. В начале 60-х гг. прошлого века CYP-450 считался одним из ферментов, вовлеченным в метаболизм ксенобиотиков и стероидов. В 70-х годах было выделено 6 энзимов CYP-450, затем группа ученых под руководством F.J. Gonzalez выделила первый изолят комплементарной ДНК – кодирующий белок CYP-450 [11, 12].

Белки цитохрома P450 распределены в семейства и подсемейства в зависимости от идентичности аминокислотной последовательности. Ферменты, идентичные на 40 %, объединены в семейства и обозначаются арабскими цифрами, а ферменты, идентичные на 55 %, составляют подсемейства и обозначаются буквой латинского алфавита [12, 13]. По данным K.A. Phillips et al., 56 % ЛС с нежелательными побочными реакциями метаболизируются полиморфными ферментами I фазы метаболизма, среди которых 86 % составляют

ферменты CYP-450 [14]. Такие межиндивидуальные различия в ответе на лекарственное лечение, как нежелательные лекарственные реакции (НЛР) и отсутствие терапевтического эффекта, связаны с генетическими особенностями метаболизма ЛС и являются серьезной клинической проблемой. По данным метаанализа, проведенного в США, частота выраженных побочных эффектов составляет 6,7 %, а количество смертей от НЛР в год достигает 100 тыс. [15–17], что определяет необходимость фармакогенетического тестирования для индивидуального подбора терапии.

CYP2D6 – одна из главных изоформ CYP P450, играющая ключевую роль в метаболизме различных ЛС (тамоксифен, антидепрессанты, антипсихотики, антиаритмики, опиоиды и др.) [18–20]. Ген CYP2D6 крайне полиморфичен – для него описано более 100 аллелей. Нормальную метаболическую активность энзима кодируют некоторые из аллельных вариантов: CYP2D6*1, *2, *33, *35, тогда как низкую активность определяют аллели CYP2D6*9, *10, *17, *29, *36, *41, *69, неактивными являются аллели CYP2D6*3, *4, *6, *7, *8, *11–15, *19–21, *31, *38, *40, *42, высокую активность демонстрируют аллели *2NX, *35X2.

Аллелям гена CYP2D6 свойственна различная частота встречаемости в популяции в зависимости от ее этнических характеристик. По некоторым данным, 6–10 % лиц европеоидной расы имеют генотип с 2 неактивными аллелями, как правило, *4 и *5, менее 40 % – генотип с 2 активными аллелями, более 50 % – смешанные генотипы с активным и неактивным или малоактивным аллелями. CYP2D6*4 – самый распространенный неактивный аллель среди представителей европейской популяции, частота которого составляет 20–25 %. Для азиатской популяции распространенным аллельным вариантом является CYP2D6*10 [20–22]. Согласно данным, полученным при изучении российской популяции, частота распространения CYP2D6*4 в гомо- и гетерозиготном состоянии сопоставима с таковой в европейской популяции и составляет 30 %. [23]. Вклад этнической вариативности в общую генетическую детерминированность метаболизма тамоксифена изучен недостаточно, поскольку большинство исследований было проведено на этнически однородных группах [24].

По данным исследования *in vitro*, CYP2D6 метаболизирует более 75 ксенобиотиков, что составляет приблизительно 25 % наиболее часто назначаемых ЛС, многие из которых имеют узкое терапевтическое применение [25–27]. Метаболическая активность тамоксифена в организме определяется активностью фермента CYP2D6, кодируемого одноименным геном: под действием фермента тамоксифен переходит в метаболически активную форму – эндоксифен [28, 29].

Каталитическая активность CYP2D6 влияет на концентрацию эндоксифена, определяя тера-

певтическую эффективность [30]. В отличие от *CYP2D6*, полиморфизм генов *CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4/5* не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена [8, 9, 29, 31]. В зависимости от того, к каким последствиям для скорости биотрансформации ЛС приводит гетерозиготное/гомозиготное носительство или отсутствие полиморфизмов гена *CYP2D6*, пациенты подразделяются на группы в соответствии с генотипами:

- Распространенные метаболизеры (extensive metabolizers, EMs) – пациенты с нормальной скоростью биотрансформации тамоксифена, не несущие однонуклеотидных полиморфизмов по гену *CYP2D6*. Для этих пациентов применяют стандартные режимы дозирования средних доз тамоксифена.

- Медленные метаболизеры – пациенты со сниженной скоростью биотрансформации тамоксифена, которые являются гомозиготами (poor metabolizers, PM) или гетерозиготами (intermediate metabolizers, IMs) по однонуклеотидным полиморфизмам гена *CYP2D6* (2549delA, 1846G>A, 1707delT, 2935A>C, 1758G>T). У таких пациентов происходит синтез дефектного фермента со сниженной активностью.

- Сверхактивные или быстрые метаболизеры (ultraextensive metabolizers, UMs) – носители дупликаций или мультипликаций функционально нормальных аллелей *CYP2D6**1, *CYP2D6**2. У этой категории пациентов регистрируют низкую, недостаточную для достижения терапевтического эффекта, концентрацию ЛС. Для UM доза ЛС-субстрата *CYP2D6* должна быть выше, чем для EM.

В ряде ретроспективных исследований было показано, что пациенты с генотипом *CYP2D6**4/*4 имели значимо более короткий безрецидивный период, чем пациенты с генотипами, содержащими активный аллель wild type (wt) – *4/wt и wt/wt, хотя по показателям общей выживаемости достоверных различий не обнаружено. Кроме того, у пациентов с *4/*4 гомозиготным генотипом, как и у пациентов, принимавших в течение 2–3 лет ингибиторы *CYP2D6* (например, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (ИОЗС)), риск рецидива был значительно выше.

В отношении тамоксифена, который является пролекарством, у UMs образуется больше активного метаболита эноксифена. Таким пациентам требуется снижение дозы пролекарства или полное прекращение его использования во избежание побочных эффектов. Например, применение у пациентов с дупликацией гена *CYP2D6* анальгетика трамадола, который также является пролекарством, приводит к увеличению концентрации активного метаболита в крови и более высокой частоте и выраженности побочных реакций – тошноте, дыхательным нарушениям и др. [20, 32–34]. Было

показано, что у IMs и PMs концентрация эноксифена была ниже на 60 и 74 %, чем у EM. Гендозависимый эффект также продемонстрирован для тамоксифена и соотношения метаболитов N-дисметилтамоксифен/эноксифен [35–37].

Скрининг аллельных вариантов *CYP2D6* рекомендован Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG, Нидерланды) в качестве обязательного теста перед назначением адъювантной гормональной терапии. В соответствии с рекомендациями DPWG пациенткам со сниженным уровнем метаболизма рекомендуется избегать приема ингибиторов *CYP2D6*, а при наступлении постменопаузы – рассматривать применение ингибиторов ароматазы вместо тамоксифена; для пациенток из группы с низким уровнем метаболизма – учитывать повышенный риск развития рецидива заболевания и при наступлении постменопаузы рассматривать применение ингибиторов ароматазы.

Определение индивидуальной чувствительности к тамоксифену у пациенток с гормонопозитивным РМЖ на основе *CYP2D6*-генотипирования

В исследованиях, выполненных в Германии и США, проведен ретроспективный анализ данных 1325 больных РМЖ I–III стадий, из которых у 95,4 % пациенток на момент постановки диагноза уже наступила менопауза. Критериями включения являлись положительный статус по рецепторам эстрогенов, отсутствие метастазов на момент включения в исследование, прием тамоксифена адъювантно и отсутствие химиотерапии. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови больных и из опухолевой ткани. Аллельные варианты гена *CYP2D6* *10, *41 коррелировали со сниженной активностью фермента, а аллели *3, *4, *5 были отнесены к неактивным. Медиана наблюдения составила 6,3 года. В течение 9 лет частота возникновения рецидивов составила 14,9, 20,9 и 29,0 % у EMs, IMs и PMs соответственно. В группах IMs и PMs был значительно повышен риск развития рецидива по сравнению с EMs (время до развития рецидива, относительный риск (ОР) 1,40 и 1,90 соответственно). Различия показателей общей выживаемости между этими группами были статистически недостоверны, тогда как безрецидивная выживаемость и выживаемость без признаков заболевания у IMs и PMs по сравнению с EMs была меньше [38]. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что пациентки с PMs не должны получать тамоксифен.

Результаты ряда других исследований не показали подобной взаимосвязи. В масштабном исследовании BIG (Breast International Group) 1–98 (табл. 1) оценивалась эффективность адъювантной гормонотерапии тамоксифеном у женщин в зависимости от носительства полиморфизмов гена *CYP2D6*. В исследование были включены 4 393

Таблица 1

Результаты международных исследований по изучению эффективности тамоксифена в зависимости от генотипа CYP2D6

Исследование	Лечение	Выделение ДНК	Распределение больных	Медиана наблюдения, лет	Риск развития рецидива	БРВ	Выживаемость без признаков заболевания	Общая выживаемость
W. Schroth et al., 2009 [38]	Тамоксифен без химиотерапии	Опухолевые блоки	ЕМ IM – *10, *41 PM – *3, *4, *5	6,3	Повышен для IM и PM по сравнению с ЕМ ОР 1,40; 95 % ДИ 1,04–1,90 ОР 1,90; 95 % ДИ 1,10–3,28	Меньше у IM и PM по сравнению с ЕМ (ОР 1,33; 95 % ДИ 1,06–1,68)	Меньше у IM и PM по сравнению с ЕМ (ОР 1,29; 95 % ДИ 1,03–1,61)	Различия незначительны (ОР 1,15; 95 % ДИ 0,88–1,15)
BIG (Breast International Group) 198 [39]	Тамоксифен/летрозол	Опухолевые блоки	ЕМ – все аллели, кроме IM, PM IM – *41 PM – *3, *4, *6, *7	5,0	Снижен для PM и IM по сравнению с ЕМ (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,60–1,24)	–	Различия между группами не значимы	–
ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination) [40]	Тамоксифен/анастрозол	Опухолевые блоки	–	10,0	PM при сравнении с ЕМ: ОР 0,99; 95 % ДИ 0,48–2,08; p=0,099	PM при сравнении с ЕМ: ОР 1,25; 95 % ДИ 0,55–3,15; p=0,064	Различия между группами не оценены	–
TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) [42]	Тамоксифен	Опухолевые блоки/нативная ткань в блоках	–	2,5	–	CYP2D6*4, *41 и фенотип (PM при сравнении с ЕМ: ОР 1,33; 95 % ДИ 0,52–3,43; p=0,55) не связаны с БРВ	–	–
ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8) [43]	Тамоксифен/тамоксифен + анастрозол	Опухолевые блоки	ЕМ – все аллели, кроме IM и PM IM – *10, *41 PM – *3, *4, *6	5,0	Повышен для PM по сравнению с ЕМ (ОР 2,45; 95 % ДИ 1,05–5,73; p=0,04)	–	–	–
J. Karle et al., 2013 [44]	–	Опухолевые блоки/кровь	–	5,0	–	Меньше у IM/IM, IM/PM, PM/PM по сравнению с ЕМ/ЕМ, ЕМ/IM, ЕМ/PM (ОР 2,19; 95 % ДИ 1,15–4,18; p=0,017)	–	Меньше у IM/IM, IM/PM, PM/PM по сравнению с ЕМ/ЕМ, ЕМ/IM, ЕМ/PM (ОР 2,79; 95 % ДИ 1,12–6,99; p=0,028)

Примечание: ЕМ – extensive metaboliser, распространенные метаболизеры; IM – intermediate metaboliser, медленные метаболизеры, гетерозиготы; PM – poor metaboliser, медленные метаболизеры, гомозиготы; БРВ – безрецидивная выживаемость.

женщины в постменопаузе с гормоноположительным РМЖ, которые рандомизированы двойным слепым методом и получали тамоксифен и/или летрозол. Для исследования была выделена ДНК из опухолевой ткани. Медиана наблюдения составила 5 лет. У больных с PMs и IMs был статистически незначимо снижен риск развития рецидива РМЖ по сравнению с EMs. Результаты исследования не подтвердили наличия ассоциации генотипа *CYP2D6* с безрецидивным периодом у пациенток, получавших тамоксифен в монотерапии без предшествующей химиотерапии [39].

Похожим по дизайну и задачам явилось клиническое исследование АТАС (Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination) (табл. 1), в котором пациенты (n=1203) с гормоноположительным РМЖ I, II и IIIA стадий были рандомизированы в группы больных, принимавших тамоксифен (n=588) и анастрозол (n=615). Генотипирование *CYP2D6* выполнено на ДНК, выделенной из опухолевой ткани под контролем патоморфолога. Медиана наблюдения составила 10 лет. По результатам исследования статистически значимой корреляции генотипа *CYP2D6* с развитием рецидива РМЖ при лечении тамоксифеном и анастрозолом не обнаружено [40].

Результаты данных широкомасштабных исследований привели к выводу о нецелесообразности выполнения генетического тестирования в клинической практике. Однако позже исследователи BIG 1–98 опубликовали сообщение о возможной методологической ошибке в отношении сбора материала – использования ДНК, полученной не из нативной, а из опухолевой ткани, что могло привести к получению недостоверных результатов по причине потери гетерозиготности в опухолевой ткани [41].

Группа ученых из Нидерландов в рамках международного исследования TEAM (Tamoxifen Exemestan Adjuvant Multinational) (табл. 1), включившего в общей сложности 9779 пациенток в периоде постменопаузы с гормоноположительным ранним РМЖ, показала различия в частоте аллелей *CYP2D6* при тестировании ДНК, выделенной из опухолевой ткани, полученной из срезов парафиновых блоков (n=746), и герминальной ДНК, полученной из нативной ткани и/или периферической крови. Результаты исследования также не подтвердили значимых различий между носительством аллелей гена *CYP2D6*, ассоциированных с медленным метаболизмом, и уменьшением времени до развития рецидива заболевания. Однако авторы не исключают погрешности в результатах генотипирования *CYP2D6* в опухолевой ткани [42].

В проспективном исследовании ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8) (табл. 1), изучавшем корреляции генотипа *CYP2D6* с эффективностью тамоксифена, продемонстрировано, что у женщин, относящихся к группе PM

(*CYP2D6**3, *4, *6) и получавших на протяжении 5 лет тамоксифен в качестве препарата адъювантной гормонотерапии в дозе 20 мг/сут, вероятность развития рецидива или смерти была статистически выше по сравнению с группой EM (все аллели, не относящиеся к PM и IM; OR 2,45). К группе IM отнесли аллели *CYP2D6**10, *41. Пациенты гетеро- и гомозиготы по медленным аллелям гена *CYP2D6* также имеют более высокие риски возникновения рецидива. Этот эффект не наблюдался у больных, переведенных на анастрозол после 2-летнего приема тамоксифена, что позволяет предположить, что влияние генотипа *CYP2D6* может быть замаскировано, если пациенты получают тамоксифен непродолжительное время или другие препараты помимо тамоксифена, тем самым изменяя риск развития рецидива [43].

В работе J. Karle et al. (табл. 1) проанализированы данные пациентов с распространенным гормоноположительным РМЖ, получавших тамоксифен ранее или постоянно с паллиативной целью. Критерием исключения из исследования явилась сопутствующая терапия ингибиторами *CYP2D6*. Ретроспективно проанализированы такие данные, как эффективность лечения тамоксифеном, безрецидивная и общая выживаемость, лечение, предшествовавшее терапии тамоксифеном, количество и локализация метастазов, сопутствующая терапия. Период наблюдения длился от момента начала приема тамоксифена при возникновении метастазов до наступления смерти или до окончания исследования. Для выделения ДНК использовали периферическую кровь (n=51) и клетки опухоли, фиксированные в парафиновых блоках (n=43). По результатам исследования безрецидивная выживаемость была ниже в группе пациентов – носителей нефункциональных аллелей: медиана составила 9 мес для пациентов групп IMs и PMs и 14 мес – для группы EMs. Общая выживаемость была существенно меньше для группы пациентов с неактивными аллелями (IMs, PMs) по сравнению с группой EMs. Общая 5-летняя выживаемость составила 76,3 % в группе EM и 45,8 % в группах IMs и PMs [44].

В метаанализе, изучавшем влияние полиморфизма гена *CYP2D6* на исходы РМЖ, проведенном китайскими учеными, подтверждена взаимосвязь между безрецидивной выживаемостью пациентов, получавших тамоксифен, и генотипом *CYP2D6*. В анализ были включены данные 11 701 пациентки из 20 различных исследований. Безрецидивная и общая выживаемость была лучше в группе IM по сравнению с PMs (p=0,002 и 0,021 соответственно). При разделении пациентов на подгруппы безрецидивная выживаемость оказалась значительно меньше в группе IMs по сравнению с EMs (p=0,035), в азиатской популяции (p=0,001), при продолжительности терапии тамоксифеном 5 лет (p=0,006), в группе с сопутствующей химиотера-

пией ($p=0,025$), а также при монотерапии тамоксифеном ($p=0,045$) [45].

Результаты изучения генетической гетерогенности CYP2D6 в плазме крови больных РМЖ

Проспективные фармакологические исследования последовательно демонстрируют разницу концентрации эноксифена в плазме крови в зависимости от носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6*. Действие тамоксифена реализуется в зависимости от длительности приема и дозы [3, 4, 7]. Одним из таких исследований явилась работа W.J. Irvin et al., в которой изучалось влияние активности метаболита тамоксифена – эноксифена в зависимости от выбранного режима дозирования. В исследовании участвовали 119 больных РМЖ, получавших тамоксифен в течение >4 мес без сопутствующей терапии ингибиторами *CYP2D6*. В зависимости от носительства аллельных вариантов гена *CYP2D6* пациенты были подразделены на группы: EMs (*CYP2D6**1, *2, *35), IMs (*CYP2D6**9, *10, *17, *29, *41) и PMs (*CYP2D6**3, *4, *5, *6). Базовый уровень эноксифена в плазме крови у пациентов группы EM в среднем составил 34,3 нг/мл, что оказалось значительно выше, чем у пациентов групп IMs и PMs – 18,5 ($p=0,00045$) и 4,2 нг/мл ($p=0,001$) соответственно. На основании полученных данных пациенты групп IMs и PMs были переведены с дозы приема тамоксифена 20 на 40 мг/сут, в результате чего концентрация эноксифена в плазме крови значительно возросла – на 7,6 нг/мл в группе IMs (от 0,6 до 23,9 нг/мл базовой концентрации; $p=0,0001$) и на 6,1 нг/мл в группе PMs (от 2,6 до 12,5 нг/мл базовой концентрации; $p=0,020$) (рис. 1) [46].

Японские ученые проанализировали изменение концентрации метаболитов тамоксифена в зависимости от генотипа и изменения дозы препарата. В исследовании приняли участие 98 больных, получавших тамоксифен в стандартной дозе 20 мг/сут. Пациенты были разделены на 3 группы: EMs, IMs, PMs, у которых суточная доза тамоксифена составила 20, 30 и 40 мг соответственно. Длительность

исследования составила 8 нед. Доза препарата была увеличена у 51 пациента – носителя нефункциональных аллелей. У пациентов с генотипом *CYP2D6**10/*10 при повышении дозы тамоксифена с 20 до 40 мг/сут концентрация эноксифена увеличилась в 1,69 раза – с 9,3 нг/мл до 15,8 нг/мл, ($p=0,001$). У пациентов с генотипом *CYP2D6**1/*10 доза тамоксифена была увеличена до 30 мг/сут, что повысило концентрацию эноксифена в плазме крови в 1,41 раза (22,4 нг/мл; $p=0,001$). У пациентов с *CYP2D6**1/*1 при дозе тамоксифена 20 мг/сут концентрация эноксифена в плазме составила 19,7 нг/мл ($p=0,076$). Больные с гетерозиготным генотипом *CYP2D6**10 и нулевым аллелем, включая *5, *21, *36, показали схожие результаты с пациентами – носителями генотипа *CYP2D6**10/*10 – увеличение в 1,94 раза концентрации эноксифена в плазме крови. При оценке развития побочных эффектов не выявлено существенных различий между пациентами с генотипом *CYP2D6**1/*1, получавшими дозу тамоксифена 20 мг/сут, и теми, у кого доза была увеличена до 30 и 40 мг/сут ($p=0,32$) [47].

В работу L. Madlensky et al. были включены женщины ($n=1370$) из исследования WHEL (Women's Healthy Eating and Living) с положительным статусом РМЖ по рецепторам эстрогенов. Оценивалась корреляция концентрации эноксифена в сыворотке крови с генотипом *CYP2D6*. Исследовалась возможность ассоциации развития рецидива РМЖ с уровнем концентрации тамоксифена, 4-гидрокситамоксифена, N-дисметилтамоксифена. По результатам исследования не обнаружено различий в уровне тамоксифена в плазме крови в зависимости от генотипа *CYP2D6*. Однако для концентрации эноксифена, 4-гидрокситамоксифена и N-дисметилтамоксифена отмечена устойчивая взаимосвязь с исследуемым генотипом *CYP2D6* ($p=0,35$). Концентрация эноксифена в плазме крови >5,97 нг/мл снижала на 30 % риск возникновения новых случаев РМЖ [37].

Единственное исследование было посвящено изучению частоты НЛР, связанных со сверхбыстрым метаболизмом (UMs) у пациентов с ранним

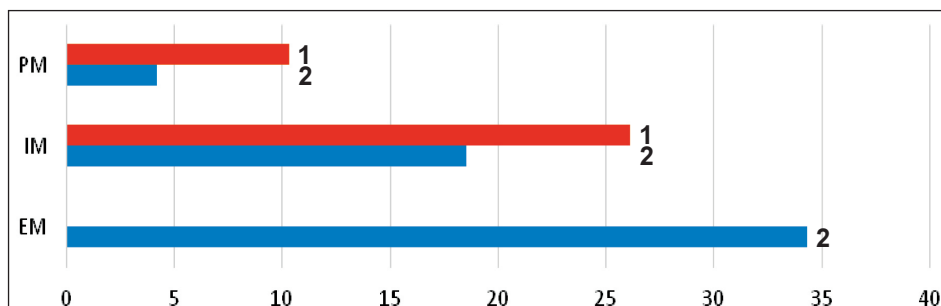


Рис. 1. Изменение концентрации эноксифена у пациентов групп IM и PM при смене режима дозирования тамоксифена. Шкала 1: базовый уровень концентрации эноксифена через 4 мес (доза тамоксифена – 40 мг/сут). Шкала 2: базовый уровень концентрации эноксифена (доза тамоксифена – 20 мг/сут). PM – poor metaboliser, медленные метаболизаторы, гомозиготы; IM – intermedium metaboliser, медленные метаболизаторы, гетерозиготы; EM – extensive metaboliser, распространенные метаболизаторы (адаптировано из [46])

РМЖ, получавших монотерапию тамоксифеном. Авторами исследования зафиксированы 2 и более нежелательные реакции на тамоксифен по сравнению с пациентами групп EMs, IMs и PMs ($p=0,030$) [48].

Данные проведенных исследований позволяют предположить возможные преимущества от увеличения дозы у IMs и PMs, однако необходимо учитывать частоту развития нежелательных лекарственных реакций при более высоких дозах. Для получения достоверных результатов анализа нежелательных лекарственных реакций важным является оценка соматической патологии и сопутствующей лекарственной терапии перед включением в исследование для устранения некорректной оценки и искажения фактических результатов [49, 50].

В другом исследовании, включавшем 493 пациентки, получивших химиотерапию и продолживших лечение тамоксифеном в течение >6 мес. Генотипирование проводили по аллели *CYP2D6**4. Проанализированы время до прогрессирования, частота местных рецидивов, регионарного и отдаленного метастазирования, контралатерального РМЖ и выживаемость без прогрессирования. По результатам исследования не обнаружено существенной разницы во времени до прогрессирования и безрецидивной выживаемости между генотипом *CYP2D6**4 в общей когорте пациентов. В подгруппе пациентов РМ по *CYP2D6**4, получивших химиотерапию, отмечалось меньшее время до прогрессирования. В этой группе среднее время до прогрессирования и безрецидивной выживаемости у носителей *CYP2D6**4/*4 составило 1 год, у носителей *CYP2D6**1/*4 – 6,3 года и у носителей *CYP2D6**1/*1 – 4,93 года ($p=0,104$) [51].

M.J. Bijl et al., изучавшие полиморфизм *CYP2D6**4 и его влияние на лечение тамоксифеном, показали, что у носителей неактивных аллелей фермента *CYP2D6* повышен риск смерти от РМЖ. В исследование были включены пациентки в возрасте 55 лет и старше. Образцы ДНК получены из плазмы крови. Период наблюдения составил 14 лет (1991–2005). Пациенты были классифицированы в зависимости от генотипа как гомозиготы *4/*4 (PMs), *1/*1 (EMs) и гетерозиготы *1/*4 (IMs). Ассоциация *CYP2D6* со смертностью от РМЖ изучалась в зависимости от генотипа (*1/*1, *1/*4, *4/*4) и его зиготности (*1/*4 и *4/*4 по сравнению с *1/*1; *4/*4 по сравнению с *1/*4 и *1/*1). При анализе генотипов выявлено, что риск смерти от РМЖ увеличивался с каждым дополнительным нефункциональным аллелем ($p=0,015$), риск смерти при носительстве *4/*4 был выше ($p=0,041$) по сравнению с вариантом *1/*1, но не был увеличен в группе гетерозигот *1/*4 ($p=0,075$). При анализе гомозигот и гетерозигот по аллелю *4 риск смерти от РМЖ составил 2,1 ($p=0,031$). Также в этом исследовании проанализировано совместное применение препаратов, конкурентно ингибирующих

CYP2D6, при котором снижение эффективности тамоксифена не подтверждено [52].

Схожие данные демонстрирует другое исследование, в котором сравнивались безрецидивная и общая выживаемость больных, получавших тамоксифен в качестве гормонотерапии при РМЖ ($n=206$), и пациентов, не принимавших тамоксифен ($n=280$). ДНК выделяли из нормальной ткани молочной железы. В зависимости от типа метаболизма пациентов разделили на 3 группы: EMs, PMs и IMs. Анализировали носительство аллельных вариантов гена *CYP2D6**4, *5, *10 и *41. По результатам исследования *CYP2D6* нулевые аллели *4, *5 были ассоциированы с более высоким риском рецидива ($p=0,03$). Риск развития рецидива был в 2 раза выше у PMs (*4, *5) и PMs/IMs (0/*10, 0/*41) ($p=0,02$) [53].

Несмотря на различный дизайн исследований, подтверждающих взаимосвязь генотипа *CYP2D6* и эффективности тамоксифена, в некоторых из них не установлена прогностическая значимость изучения аллельных вариантов *CYP2D6**4 [54–56].

В настоящее время нет критериев исключения женщин в репродуктивном и пременопаузальном периодах из группы пациентов, для которых стандартная адъювантная гормонотерапия тамоксифеном может быть неэффективной ввиду медленного метаболизма на фоне сопутствующей терапии ингибиторами *CYP2D6* (табл. 2). Данные приведенных исследований по определению активности аллельных вариантов гена *CYP2D6* помогут в принятии решения о назначении тамоксифена и подборе индивидуальной дозы препарата.

Влияние лекарственных средств – ингибиторов *CYP2D6* на терапию тамоксифеном

При применении тамоксифена одними из побочных эффектов могут быть приливы, вазомоторные нарушения и депрессия [57]. Использование ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС) способствует ослаблению этих симптомов. Существует мнение о том, что совместное применение тамоксифена и ИОЗС снижает эффективность первого. Это связано с тем, что оба препарата метаболизируются в печени в свою активную форму цитохромом *CYP2D6*, в результате чего происходит ингибирование *CYP2D6* антидепрессантом и, как следствие, отсутствие противоопухолевого эффекта тамоксифена. На основании этого был проведен ряд клинических исследований, оценивающих эффект от совместного применения ИОЗС и тамоксифена. По результатам таких исследований ЛС были разделены на препараты с сильным и слабым эффектом в отношении подавления активности *CYP2D6* (табл. 2) [58].

В исследовании нидерландских ученых проанализирована замена антидепрессантов с потенциально сильной активностью в отношении

Лекарственные средства, конкурентно ингибирующие *CYP2D6*

Класс лекарственных средств	Сильные ингибиторы <i>CYP2D6</i>	Умеренные ингибиторы <i>CYP2D6</i>
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин Флюоксетин Бупропион Дулоксетин	Сертралин Циталопрам Флувоксамин Десвенлафаксин Эсциталопрам Кломипрамин Доксепин Дезипрамин Имипрамин Амитриптилин Нортиптилин
Трициклические антидепрессанты	—	Хлорпромазин Флуфеназин Галоперидол Амиодарон Никардипин Верапамил Амлодипин Фелодипин Нифедипин Лабеталол Ритонавир
Антипсихотики	Тиоризадин Перфеназин Пимозид	Галопантрин Хлорохин Циметидин Цлемастин Трипеленнамин Прометазин Гидроксизин Дифенилпиралин
Препараты для лечения сердечно-сосудистой патологии	Кинидин Тиклопидин	—
Препараты для лечения инфекционных заболеваний	Терфенадин	—
H2-антигистаминные средства	—	Цинакалцет Мирабегрон
H1-антигистаминные средства	—	Целекоксиб
Противогрибковые препараты	Тербинафин	Клобазон
Антипаратиреодные средства	—	
Селективные агонисты бета 3 адрено-рецепторов	—	
Нестероидные противовоспалительные средства	—	
Препараты бензодиазепинового ряда	—	

ингибирования *CYP2D6* (пароксетин, флюоксетин) на антидепрессанты со слабой подавляющей активностью энзима *CYP2D6* (эсциталопрам, венфлаксин) и влияние этой замены на уровень концентрации метаболитов тамоксифена в плазме крови. Фармакологический мониторинг проводился в течение 24 ч. В результате замены концентрация эноксифена в плазме крови увеличилась примерно в 3 раза ($p=0,012$). Отношение эноксифена к N-дизметилтамоксифену и 4-гидрокситамоксифена к тамоксифену увеличилось в 3,3 и 1,5 раза соответственно с повышением активности энзимов *CYP2D6*. Смена антидепрессантов не повлияла на развитие побочных эффектов или усиление психологических проблем [59]. Схожие результаты были получены и в других исследованиях [58, 60–62]. Вместе с тем в 2 исследованиях, проведенных в США, сообщается об отсутствии ассоциации ре-

цидива со смертностью от РМЖ даже при приеме сильных ингибиторов *CYP2D6*. Однако ни в одной из этих работ не рассмотрено конкурентное использование слабых ингибиторов *CYP2D6* и исходов РМЖ [63, 64].

Фармакогенетическая рабочая группа Королевской голландской ассоциации фармацевтов оценила терапевтические рекомендации выбора дозы тамоксифена на основании генотипа *CYP2D6*. Для генотипов PMs и IMs рекомендовано рассмотреть возможность назначения ингибиторов ароматазы для женщин в постменопаузе в связи с повышенным риском развития рецидива РМЖ при приеме тамоксифена, для IM рекомендовано избегать одновременного назначения тамоксифена и ингибиторов *CYP2D6* (табл. 2) [65]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drugs

Administration, FDA) в 2006 г. рекомендовало внести изменения в инструкцию применения тамоксифена в целях отражения риска развития рецидива РМЖ у РМ по CYP2D6 [66].

Таким образом, результаты многочисленных проведенных исследований по поиску взаимосвязи между носительством аллельных вариантов гена CYP2D6 и реализацией противоопухолево-

го эффекта тамоксифена продемонстрировали корреляцию медленного метаболизма с прогрессированием РМЖ на фоне гормонотерапии тамоксифеном. Фармакогенетическое тестирование гена CYP2D6 у больных гормоноположительным РМЖ поможет прогнозировать эффективность терапии и оценить риск развития побочных эффектов в целях улучшения отдаленных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М., 2014. 226.
2. Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D., Coates A.S., Thürlimann B., Senn H.J.; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer Ann Oncol. 2007 Jul; 18 (7): 1133–44.
3. Davies C., Pan H., Godwin J., Gray R., Arriagada R., Raina V., Abraham M., Medeiros Alencar V.H., Badran A., Bonfill X., Bradbury J., Clarke M., Collins R., Davis S.R., Delmestri A., Forbes J.F., Haddad P., Hou M.F., Inbar M., Khaled H., Kielanowska J., Kwan W.H., Mathew B.S., Mittra I., Müller B., Nicolucci A., Peralta O., Pernas F., Petruzelka L., Pienkowski T., Radhika R., Rajan B., Rubach M.T., Tort S., Urrutia G., Valentini M., Wang Y., Peto R.; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. Lancet. 2013; 381 (9869): 805–16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
4. Gray R.G., Rea D., Handley K., Bowden S.J., Perry P., Earl H.M., Poole C.J., Bates T., Chettyawardana S., Dewar S.A., Fernando I.N., Grieve R., Nicoll J., Rayter M., Robinson A., Salaman A., Yarnold J., Bathers S., Marshall A., Lee M. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol. 2013; 31 (18S): 5.
5. Lim Y.C., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxytamoxifen. Cancer Chemother Pharmacol. 2005; 55 (5): 471–8. doi: 10.1007/s00280-004-0926-7.
6. Crewe H.K., Ellis S.W., Lennard M.S., Tucker G.T. Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. Biochem Pharmacol. 1997; 53 (2): 171–8.
7. Murdter T.E., Schroth W., Bacchus-Gerybadze L., Winter S., Heinkele G., Simon W., Fasching P.A., Fehm T.; German Tamoxifen and AI Clinicians Group, Eichelbaum M., Schwab M., Brauch H. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. Clin Pharmacol Ther. 2011 May; 89 (5): 708–17. doi: 10.1038/clpt.2011.27.
8. Wu X., Hawse J.R., Subramaniam M., Goetz M.P., Ingle J.N., Spelsberg T.C. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. Cancer Res. 2009; 69 (5): 1722–7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3933.
9. de Vries Schultink A.H., Zwart W., Linn S.C., Beijnen J.H., Huijtema A.D. Effects of pharmacogenetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen. Clin Pharmacokinet. 2015 Aug; 54 (8): 797–810. doi: 10.1007/s40262-015-0273-3.
10. Mwinyi J., Vokinger K., Jetter A., Breitenstein U., Hiller C., Kullak-Ublick G.A., Trojan A. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 73 (6): 1181–8. doi: 10.1007/s00280-014-2453-5.
11. Gonzalez F.J., Mackenzie P.I., Kimura S., Nebert D.W. Isolation and characterization of mouse full-length cDNA and genomic clones of 3-methylcholanthrene-inducible cytochrome P1-450 and P3-450. Gene. 1984 Sep; 29 (3): 281–92.
12. Nebert D.W., Nelson D.R., Coon M.J., Estabrook R.W., Feyereisen R., Fujii-Kuriyama Y., Gonzalez F.J., Guengerich F.P., Gunsalus I.C., Johnson E.F. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. DNA. 1987; 6 (1): 1–11. doi: 10.1089/dna.1987.6.1.
13. Nelson D.R. Cytochrome P450 gene superfamily. [Cited 2002 July 10]. Available from: drnelson.utm.edu/cytochromeP450.html.
14. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E., Lee J.K., Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. JAMA. 2001; 286 (18): 2270–9.
15. Andersson T., Flockhart D.A., Goldstein D.B., Huang S.M., Kroeze D.L., Milos P.M., Ratain M.J., Thummel K. Drug-metabolizing enzymes: evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests. Clin Pharmacol Ther. 2005 Dec; 78 (6): 559–81. doi: 10.1016/j.clpt.2005.08.013.
16. Franceschi M., Scarcelli C., Niro V., Seripa D., Paziienza A.M., Pepe G., Colusso A.M., Pacilli L., Pilotto A. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. Drug Saf. 2008; 31 (6): 545–56.
17. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998; 279 (15): 1200–5.
18. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. Pharmacogenomics. 2001; 3 (2): 229–43. doi: 10.1023/B:BREA.0000025406.31193.e8.
19. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. Pharmacogenomics. 2005; 5 (1): 6–13. doi: 10.1038/sj.tpt.6500285.
20. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2004 Jan; 369 (1): 23–37.
21. Goetz M.P., Rae J.M., Suman V.J., Safgren S.L., Ames M.M., Vischer D.W., Reynolds C., Couch F.J., Lingle W.L., Flockhart D.A., Desta Z., Perez E.A., Ingle J.N. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. J Clin Oncol. 2005; 23 (36): 9312–8. doi: 10.1200/JCO.2005.03.3266.
22. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. [Cited 2014 Dec 28, 2014]. Available from: www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm.
23. Gaikovich E.A., Cascorbi L., Mrozikiewicz P.M., Brockmüller J., Frötschl R., Köpke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 59 (4): 303–12. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00510.x.
24. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012 Mar; 8 (3): 371–82. doi: 10.1517/17425255.2012.657626.
25. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W.E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annu Rev Med. 2006; 57: 119–37. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724.
26. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science. 1999; 286 (5439): 487–91.
27. Rimo D.L., Connor J.M., Pyeritz R.E., Korf B.R. Emery and rimo's principles and practice of medical genetics. Edinburgh: Harcourt Brace, 2002. 590–631.
28. Crewe H.K., Notley L.M., Wunsch R.M., Lennard M., Gillam M.J. Metabolism of tamoxifen by recombinant human cytochrome P450 enzymes: formation of the 4-hydroxy, 40 -hydroxy and N-desmethyl metabolites and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. Drug Metabolism Dispos. 2002; 30 (8): 869–74.
29. Desta Z., Ward B.A., Soukhova N.V., Flockhart D.A. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. J Pharmacol Exp Ther. 2004; 310 (3): 1062–75. doi: 10.1124/jpet.104.065607.
30. Maximov P.Y., McDaniel R.E., Fernandes D.J., Korostyshevskiy V.R., Bhatta P., Murdter T.E., Flockhart D.A., Jordan V.C. Simulation with cells in vitro of tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients with different CYP2D6 genotypes. Br J Pharmacol. 2014; 171 (24): 5624–35. doi: 10.1111/bph.12864.
31. Johnson M.D., Zuo H., Lee K.H., Trebley J.P., Rae J.M., Weatherman R.V., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. Breast Cancer Res Treat. 2004; 85 (2): 151–9.
32. Кольман Я., Рём К.Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000. 470.
33. Сычев Д.А., Миронова Н.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике. Лаборатория. 2012; 4: 11–3.

34. Zhou S.F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48 (12): 761–804. doi: 10.2165/11318030-000000000-00000.
35. Borges S., Desta Z., Li L., Skaar T.C., Ward B.A., Nguyen A., Jin Y., Storniolo A.M., Nikoloff D.M., Wu L., Hillman G., Hayes D.F., Stearns V., Flockhart D.A. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol.* 2006; 80(1): 61–74. doi: 10.1016/j.clpt.2006.03.013.
36. Lim H.S., Ju Lee H., Seok Lee K., Sook Lee E., Jang I.J., Ro J. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (25): 3837–45. doi: 10.1200/JCO.2007.11.4850.
37. Madlensky L., Natarajan L., Tchu S., Pu M., Mortimer J., Flatt S.W., Nikoloff D.M., Hillman G., Fontecha M.R., Lawrence H.J., Parker B.A., Wu A.H., Pierce J.P. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89 (5): 718–25. doi: 10.1038/clpt.2011.32.
38. Schroth W., Goetz M.P., Hamann U., Fasching P.A., Schmidt M., Winter S., Fritz P., Simon W., Suman V.J., Ames M.M., Safgren S.L., Kuffel M.J., Ulmer H.U., Bolander J., Strick R., Beckmann M.W., Koelbl H., Weinshilboum R.M., Ingle J.N., Eichelbaum M., Schwab M., Brauch H. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA.* 2009; 302 (13): 1429–36. doi: 10.1001/jama.2009.1420.
39. Regan M.M., Leyland-Jones B., Bouzyk M., Pagani O., Tang W., Kammler R., Dell'orto P., Biasi M.O., Thürlimann B., Lyng M.B., Ditzel H.J., Neven P., Debled M., Maibach R., Price K.N., Gelber R.D., Coates A.S., Goldhirsch A., Rae J.M., Viale G.; Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Mar 21; 104 (6): 441–51. doi: 10.1093/jnci/djs125.
40. Rae J.M., Drury S., Hayes D.F., Stearns V., Thibert J.N., Haynes B.P., Salter J., Sestak I., Cuzick J., Dowsett M.; ATAC trialists. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104 (6): 452–60. doi: 10.1093/jnci/djs126.
41. Nakamura Y., Ratain M.J., Cox N.J., McLeod H.L., Kroetz D.L., Flockhart D.A. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104 (16): 1264. doi: 10.1093/jnci/djs304.
42. Dezentje V.O., van Schaik R.H., Vletter-Bogaartz J.M., van der Straaten T., Wessels J.A., Kranenburg E.M., Berns E.M., Seynaeve C., Putter H., van de Velde C.J., Nortier J.W., Gelderblom H., Guchelaar H.J. CYP2D6 genotype in relation to tamoxifen efficacy in a Dutch cohort of the tamoxifen exemestane adjuvantmultinational (TEAM) trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 140 (2): 363–73. doi: 10.1007/s10549-013-2619-6.
43. Goetz M.P., Suman V.J., Hoskin T.L., Gnani M., Filipits M., Safgren S.L., Kuffel M., Jakesz R., Rudas M., Greil R., Dietze O., Lang A., Offner F., Reynolds C.A., Weinshilboum R.M., Ames M.M., Ingle J.N. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSG) 8. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (2): 500–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2153.
44. Karle J., Bolbrinker J., Vogl S., Kreutz R., Denkert C., Eucker J., Wischnewsky M., Possinger K., Regierer A.C. Influence of CYP2D6-genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 139 (2): 553–60. doi: 10.1007/s10549-013-2565-3.
45. Zeng Z., Liu Y., Liu Z., You J., Chen Z., Wang J., Peng Q., Xie L., Li R., Li S., Qin X. CYP2D6 polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 72 (2): 287–303. doi: 10.1007/s00280-013-2195-9.
46. Irvin W.J.Jr., Walko C.M., Weck K.E., Ibrahim J.G., Chiu W.K., Dees E.C., Moore S.G., Olajide O.A., Graham M.L., Canale S.T., Raab R.E., Corso S.W., Peppercorn J.M., Anderson S.M., Friedman K.J., Ogburn E.T., Desta Z., Flockhart D.A., McLeod H.L., Evans J.P., Carey L.A. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (24): 3232–9. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4427.
47. Kiyotani K., Mushihiro T., Imamura C.K., Tanigawara Y., Hosono N., Kubo M., Sasa M., Nakamura Y., Zembutsu H. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 131 (1): 137–45. doi: 10.1007/s10549-011-1777-7.
48. Rolla R., Vidali M., Meola S., Pollaro P., Fanella M.R., Nicolotti C., Saggia C., Forti L., Agostino F.D., Rossi V., Borra G., Stratic F., Alabiso O., Bellomo G. Side effects associated with ultrarapid cytochrome P450 2D6 genotype among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *Clin Lab.* 2012; 58 (11–12): 1211–8.
49. Barginear M.F., Jaremo K., Peter I., Yu C., Kasai Y., Kemezy M., Raptis G., Desnick R.J. Increasing tamoxifen dose in breast cancer patients based on CYP2D6 genotypes and endoxifen levels: effect on active metabolite isomers and the antiestrogenic activity score. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 90 (4): 605–11. doi: 10.1038/clpt.2011.153.
50. Brauch H., Schroth W., Goetz M.P., Mürdter T.E., Winter S., Ingle J.N., Schwab M., Eichelbaum M. Tamoxifen use in postmenopausal breast cancer: CYP2D6 matters. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (2): 176–80. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6625.
51. Stingl J.C., Parmar S., Huber-Wechselberger A., Kainz A., Renner W., Seeringer A., Brockmüller J., Langsenlehner U., Krippel P., Haschke-Becher E. Impact of CYP2D6*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26 (11): 2535–42. doi: 10.1185/03007995.2010.518304.
52. Bijl M.J., van Schaik R.H., Lammers L.A., Hofman A., Vulto A.G., van Gelder T., Stricker B.H., Visser L.E. The CYP2D6*4 polymorphism affects breast cancer survival in tamoxifen users. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 118 (1): 125–30. doi: 10.1007/s10549-008-0272-2.
53. Schroth W., Antoniadou L., Fritz P., Schwab M., Muerdter T., Zanger U.M., Simon W., Eichelbaum M., Brauch H. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (33): 5187–93. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2705.
54. Martins D.M., Vidal F.C., Souza R.D., Brusaca S.A., Brito L.M. Determination of CYP2D6 *3, *4, and *10 frequency in women with breast cancer in São Luís, Brazil, and its association with prognostic factors and disease-free survival. *Braz J Med Biol Res.* 2014; 47 (11): 1008–15.
55. Nowell S.A., Ahn J., Rae J.M., Scheys J.O., Trovato A., Sweeney C., MacLeod S.L., Kadlubar F.F., Ambrosone C.B. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 91 (3): 249–58. doi: 10.1007/s10549-004-7751-x.
56. Wegman P., Elingarami S., Carstensen J., Stal O., Nordenskjöld B., Wingren S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2007; 9 (1): 7. doi: 10.1186/bcr1640.
57. Fann J.R., Thomas-Rich A.M., Katon W.J., Cowley D., Pepping M., McGregor B.A., Gralow J. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008; 30 (2): 112–26. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.10.008.
58. Jeppesen U., Gram L.F., Vistisen K., Loft S., Poulsen H.E., Brøsen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996; 51 (1): 73–8.
59. Binkhorst L., Bannink M., de Bruijn P., Ruit J., Droogendijk H., van Alphen R.J., den Boer T.D., Lam M.H., Jager A., van Gelder T., Mathijssen R.H. Augmentation of endoxifen exposure in tamoxifen-treated women following SSRI switch. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55 (2): 249–55. doi: 10.1007/s40262-015-0315-x.
60. Borges S., Desta Z., Jin Y., Faouzi A., Robarge J.D., Philips S., Nguyen A., Stearns V., Hayes D., Rae J.M., Skaar T.C., Flockhart D.A., Li L. Composite functional genetic and comedication CYP2D6 activity score in predicting tamoxifen drug exposure among breast cancer patients. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50 (4): 450–8. doi: 10.1177/0091270009359182.
61. Jin Y., Desta Z., Stearns V., Ward B., Ho H., Lee K.H., Skaar T., Storniolo A.M., Li L., Araba A., Blanchard R., Nguyen A., Ullmer L., Hayden J., Lemler S., Weinshilboum R.M., Rae J.M., Hayes D.F., Flockhart D.A. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97 (1): 30–9. doi: 10.1093/jnci/dji005.
62. Stearns V., Johnson M.D., Rae J.M., Morcho A., Novielli A., Bhargava P., Hayes D.F., Desta Z., Flockhart D.A. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95 (23): 1758–64.
63. Chubak J., Buist D.S., Boudreau D.M., Rossing M.A., Lumley T., Weiss N.S. Breast cancer recurrence risk in relation to antidepressant use after diagnosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 112 (1): 123–32. doi: 10.1007/s10549-007-9828-9.
64. Lehmann D., Nelsen J., Ramanath V., Newman N., Duggan D., Smith A. Lack of attenuation in the antitumor effect of tamoxifen by chronic CYP isoform inhibition. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44 (8): 861–5. doi: 10.1177/0091270004266618.
65. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H., Rongen G.A., van Schaik R.H., Schalekamp T., Touw D.J., van der Weide J., Wilffert B., Deneer V.H., Guchelaar H.J. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89 (5): 662–73. doi: 10.1038/clpt.2011.34.
66. Tamoxifen background summary Draft. [Cited 2006, Sep 15]. Available from: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4248-b1-01-fda-tamoxifen-background-summary-final.pdf.

Поступила 10.10.17
Принята в печать 1.11.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Любченко Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической онкогенетики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: clingen@mail.ru. SPIN-код: 9589-9057.

Филиппова Маргарита Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической онкогенетики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: fimargarita@yandex.ru. SPIN-код: 1927-6110.

Мехтиева Нигяр Исмаиловна, кандидат медицинских наук, отделение сосудистой и реконструктивной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия).

Шендрикова Татьяна Анатольевна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: shendrikova.tatyana@gmail.com.

Семьянихина Александра Владимировна, врач-онколог лаборатории клинической онкогенетики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: alexandra_silina@mail.ru. SPIN-код: 1751-7909.

Снеговой Антон Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий отделением амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва, Россия). E-mail: drsneg@gmail.com. SPIN-код: 8398-2396.

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

CYP2D6-GENOTYPING IN THE ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF THERAPY WITH TAMOXIFEN IN PATIENTS WITH ADVANCED HORMONE RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCER

L.N. Lyubchenko, M.G. Filippova, N.I. Mekhtieva, T.A. Shendrikova, A.V. Semaynikhina, A.V. Snegovoy

N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
23, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: clingen@mail.ru

Abstract

Tamoxifen is a drug of choice for endocrine therapy of hormone receptor- positive breast cancer in women of reproductive age. The metabolic activity of tamoxifen is determined by the activity of the CYP2D6 enzyme encoded by the CYP2D6 gene: under the action of the enzyme, tamoxifen converts into the metabolically active form called endoxifen. Pharmacogenetic testing of the CYP2D6 gene in patients with hormone-positive breast cancer can help to predict response to therapy and assess the risk of side effects with the aim of improving long-term treatment outcomes.

Key words: tamoxifen, pharmacogenetics testing, CYP2D6 gene, hormonotherapy, breast cancer.

1. Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Moscow, 2014. 226. [in Russian]

2. Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D., Coates A.S., Thürlimann B., Senn H.J.; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer Ann Oncol. 2007 Jul; 18 (7): 1133–44.

3. Davies C., Pan H., Godwin J., Gray R., Arriagada R., Raina V., Abraham M., Medeiros Alencar V.H., Badran A., Bonfill X., Bradbury J., Clarke M., Collins R., Davis S.R., Delmestri A., Forbes J.F., Haddad P., Hou M.F., Inbar M., Khaled H., Kielanowska J., Kwan W.H., Mathew B.S., Mittra I., Müller B., Nicolucci A., Peralta O., Pernas F., Petruzelka L., Pienkowski T., Radhika R., Rajan B., Rubach M.T., Tort S., Urrutia G., Valentini M., Wang Y., Peto R.; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. Lancet. 2013; 381 (9869): 805–16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.

4. Gray R.G., Rea D., Handley K., Bowden S.J., Perry P., Earl H.M., Poole C.J., Bates T., Chetiyawardana S., Dewar S.A., Fernando I.N., Grieve R., Nicoll J., Rayter Z., Robinson A., Salman A., Yarnold J., Bathers S.,

Marshall A., Lee M. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol. 2013; 31 (18S): 5.

5. Lim Y.C., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxytamoxifen. Cancer Chemother Pharmacol. 2005; 55 (5): 471–8. doi: 10.1007/s00280-004-0926-7.

6. Crewe H.K., Ellis S.W., Lennard M.S., Tucker G.T. Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. Biochem Pharmacol. 1997; 53 (2): 171–8.

7. Muddter T.E., Schroth W., Bacchus-Gerybadze L., Winter S., Heinkel G., Simon W., Fasching P.A., Fehm T.; German Tamoxifen and AI Clinicians Group, Eichelbaum M., Schwab M., Brauch H. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. Clin Pharmacol Ther. 2011 May; 89 (5): 708–17. doi: 10.1038/clpt.2011.27.

8. Wu X., Hawse J.R., Subramaniam M., Goetz M.P., Ingle J.N., Spelsberg T.C. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that

targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. *Cancer Res.* 2009; 69 (5): 1722–7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3933.

9. de Vries Schultink A.H., Zwart W., Linn S.C., Beijnen J.H., Huitema A.D. Effects of pharmacogenetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Aug; 54 (8): 797–810. doi: 10.1007/s40262-015-0273-3.

10. Mwyni J., Vokinger K., Jetter A., Breitenstein U., Hiller C., Kullak-Ublick G.A., Trojan A. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014; 73 (6): 1181–8. doi: 10.1007/s00280-014-2453-5.

11. Gonzalez F.J., Mackenzie P.I., Kimura S., Nebert D.W. Isolation and characterization of mouse full-length cDNA and genomic clones of 3-methylcholanthrene-inducible cytochrome P1-450 and P3-450. *Gene.* 1984 Sep; 29 (3): 281–92.

12. Nebert D.W., Nelson D.R., Coon M.J., Estabrook R.W., Feyereisen R., Fujii-Kuriyama Y., Gonzalez F.J., Guengerich F.P., Gunsalus I.C., Johnson E.F. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA.* 1987; 6 (1): 1–11. doi: 10.1089/dna.1987.6.1.

13. Nelson D.R. Cytochrome P450 gene superfamily. [Cited 2002 July 10]. Available from: drnelson.utmem.edu/cytochromeP450.html.

14. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E., Lee J.K., Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA.* 2001; 286 (18): 2270–9.

15. Andersson T., Flockhart D.A., Goldstein D.B., Huang S.M., Kroetz D.L., Milos P.M., Ratain M.J., Thummel K. Drug-metabolizing enzymes: evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Dec; 78 (6): 559–81. doi: 10.1016/j.clpt.2005.08.013.

16. Franceschi M., Scarcelli C., Niro V., Seripa D., Paziienza A.M., Pepe G., Colusso A.M., Pacilli L., Pilotto A. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf.* 2008; 31 (6): 545–56.

17. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279 (15): 1200–5.

18. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics.* 2001; 3 (2): 229–43. doi: 10.1023/B:BREA.0000025406.31193.e8.

19. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics.* 2005; 5 (1): 6–13. doi: 10.1038/sj.tpj.6500285.

20. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2004 Jan; 369 (1): 23–37.

21. Goetz M.P., Rae J.M., Suman V.J., Safgren S.L., Ames M.M., Visscher D.W., Reynolds C., Couch F.J., Lingle W.L., Flockhart D.A., Desta Z., Perez E.A., Ingle J.N. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (36): 9312–8. doi: 10.1200/JCO.2005.03.3266.

22. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. [Cited 2014 Dec 28, 2014]. Available from: www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm.

23. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmöller J., Frötschl R., Köpke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59 (4): 303–12. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00510.x.

24. McGraw J., Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Mar; 8 (3): 371–82. doi: 10.1517/17425255.2012.657626.

25. Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W.E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006; 57: 119–37. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104724.

26. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science.* 1999; 286 (5439): 487–91.

27. Rimo D.L., Connor J.M., Pyeritz R.E., Korf B.R. Emery and rimoin's principles and practice of medical genetics. Edinburgh: Harcourt Brace, 2002. 590–631.

28. Crewe H.K., Notley L.M., Wunsch R.M., Lennard M., Gillam M.J. Metabolism of tamoxifen by recombinant human cytochrome P450 enzymes: formation of the 4-hydroxy, 40-hydroxy and N-desmethyl metabolites and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. *Drug Metabolism Dispos.* 2002; 30 (8): 869–74.

29. Desta Z., Ward B.A., Soukhova N.V., Flockhart D.A. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 310 (3): 1062–75. doi: 10.1124/jpet.104.065607.

30. Maximov P.Y., McDaniel R.E., Fernandes D.J., Korostyshevskiy V.R., Bhatta P., Mürdter T.E., Flockhart D.A., Jordan V.C. Simulation with cells in vitro of tamoxifen treatment in premenopausal breast cancer patients with different CYP2D6 genotypes. *Br J Pharmacol.* 2014; 171 (24): 5624–35. doi: 10.1111/bph.12864.

31. Johnson M.D., Zuo H., Lee K.H., Trebley J.P., Rae J.M., Weatherman R.V., Desta Z., Flockhart D.A., Skaar T.C. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2004; 85 (2): 151–9.

32. Kohlmann I., Rem K.G. Visible biochemistry. Moscow, 2000. 470. [in Russian]

33. Sychev D.A., Mironova N.A. Pharmacogenetic testing for CYP2D6 and CYP2C19: a value for personalizing the use of drugs in clinical practice. *Laboratory* 2012; 4: 11–3. [in Russian]

34. Zhou S.F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48 (12): 761–804. doi: 10.2165/11318030-000000000-00000.

35. Borges S., Desta Z., Li L., Skaar T.C., Ward B.A., Nguyen A., Jin Y., Stornio A.M., Nikoloff D.M., Wu L., Hillman G., Hayes D.F., Stearns V., Flockhart D.A. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol.* 2006; 80(1): 61–74. doi: 10.1016/j.clpt.2006.03.013.

36. Lim H.S., Ju Lee H., Seok Lee K., Sook Lee E., Jang I.J., Ro J. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (25): 3837–45. doi: 10.1200/JCO.2007.11.4850.

37. Madlensky L., Natarajan L., Tchu S., Pu M., Mortimer J., Flatt S.W., Nikoloff D.M., Hillman G., Fontecha M.R., Lawrence H.J., Parker B.A., Wu A.H., Pierce J.P. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89 (5): 718–25. doi: 10.1038/clpt.2011.32.

38. Schroth W., Goetz M.P., Hamann U., Fasching P.A., Schmidt M., Winter S., Fritz P., Simon W., Suman V.J., Ames M.M., Safgren S.L., Kuffel M.J., Ulmer H.U., Bolander J., Strick R., Beckmann M.W., Koelbl H., Weinshilboum R.M., Ingle J.N., Eichelbaum M., Schwab M., Brauch H. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA.* 2009; 302 (13): 1429–36. doi: 10.1001/jama.2009.1420.

39. Regan M.M., Leyland-Jones B., Bouzyk M., Pagani O., Tang W., Kammler R., Dell'orto P., Biasi M.O., Thürlimann B., Lyng M.B., Ditzel H.J., Neven P., Debléd M., Maibach R., Price K.N., Gelber R.D., Coates A.S., Goldhirsch A., Rae J.M., Viale G.; Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Mar 21; 104 (6): 441–51. doi: 10.1093/jnci/djs125.

40. Rae J.M., Drury S., Hayes D.F., Stearns V., Thibert J.N., Haynes B.P., Salter J., Sestak I., Cuzick J., Dowsett M.; ATAC trialists. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104 (6): 452–60. doi: 10.1093/jnci/djs126.

41. Nakamura Y., Ratain M.J., Cox N.J., McLeod H.L., Kroetz D.L., Flockhart D.A. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104 (16): 1264. doi: 10.1093/jnci/djs304.

42. Dezentje V.O., van Schaik R.H., Vletter-Bogaartz J.M., van der Straaten T., Wessels J.A., Kranenbarg E.M., Berns E.M., Seynaeve C., Putter H., van de Velde C.J., Nortier J.W., Gelderblom H., Guchelaar H.J. CYP2D6 genotype in relation to tamoxifen efficacy in a Dutch cohort of the tamoxifen exemestane adjuvant multinational (TEAM) trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 140 (2): 363–73. doi: 10.1007/s10549-013-2619-6.

43. Goetz M.P., Suman V.J., Hoskin T.L., Gnant M., Filipits M., Safgren S.L., Kuffel M., Jakesz R., Rudas M., Greil R., Dietze O., Lang A., Offner F., Reynolds C.A., Weinshilboum R.M., Ames M.M., Ingle J.N. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSG) 8. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (2): 500–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2153.

44. Karle J., Bolbrinker J., Vogl S., Kreutz R., Denkert C., Eucker J., Wischnewsky M., Possinger K., Regierer A.C. Influence of CYP2D6-genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 139 (2): 553–60. doi: 10.1007/s10549-013-2565-3.

45. Zeng Z., Liu Y., Liu Z., You J., Chen Z., Wang J., Peng Q., Xie L., Li R., Li S., Qin X. CYP2D6 polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 72 (2): 287–303. doi: 10.1007/s00280-013-2195-9.

46. Irvin W.J.Jr., Walko C.M., Weck K.E., Ibrahim J.G., Chiu W.K., Dees E.C., Moore S.G., Olajide O.A., Graham M.L., Canale S.T., Raab R.E., Corso S.W., Peppercorn J.M., Anderson S.M., Friedman K.J., Ogburn E.T., Desta Z., Flockhart D.A., McLeod H.L., Evans J.P., Carey L.A.

Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (24): 3232–9. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4427.

47. Kiyotani K., Mushiroda T., Imamura C.K., Tanigawara Y., Hosono N., Kubo M., Sasa M., Nakamura Y., Zembutsu H. Dose-adjustment study of tamoxifen based on CYP2D6 genotypes in Japanese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 131 (1): 137–45. doi: 10.1007/s10549-011-1777-7.

48. Rolla R., Vidali M., Meola S., Pollarolo P., Fanella M.R., Nicolotti C., Saggia C., Forti L., Agostino F.D., Rossi V., Borra G., Stratica F., Alabiso O., Bellomo G. Side effects associated with ultrarapid cytochrome P450 2D6 genotype among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *Clin Lab*. 2012; 58 (11–12): 1211–8.

49. Barginear M.F., Jaremkov M., Peter L., Yu C., Kasai Y., Kemeny M., Raptis G., Desnick R.J. Increasing tamoxifen dose in breast cancer patients based on CYP2D6 genotypes and endoxifen levels: effect on active metabolite isomers and the antiestrogenic activity score. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 90 (4): 605–11. doi: 10.1038/clpt.2011.153.

50. Brauch H., Schroth W., Goetz M.P., Mürdter T.E., Winter S., Ingle J.N., Schwab M., Eichelbaum M. Tamoxifen use in postmenopausal breast cancer: CYP2D6 matters. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (2): 176–80. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6625.

51. Stingl J.C., Parmar S., Huber-Wechselberger A., Kainz A., Renner W., Seeringer A., Brockmüller J., Langsenlehner U., Krippel P., Haschke-Becher E. Impact of CYP2D6*4 genotype on progression free survival in tamoxifen breast cancer treatment. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26 (11): 2535–42. doi: 10.1185/03007995.2010.518304.

52. Bijl M.J., van Schaik R.H., Lammers L.A., Hofman A., Vulto A.G., van Gelder T., Stricker B.H., Visser L.E. The CYP2D6*4 polymorphism affects breast cancer survival in tamoxifen users. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 118 (1): 125–30. doi: 10.1007/s10549-008-0272-2.

53. Schroth W., Antoniadou L., Fritz P., Schwab M., Muerdter T., Zanger U.M., Simon W., Eichelbaum M., Brauch H. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (33): 5187–93. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2705.

54. Martins D.M., Vidal F.C., Souza R.D., Brusaca S.A., Brito L.M. Determination of CYP2D6 *3, *4, and *10 frequency in women with breast cancer in São Luís, Brazil, and its association with prognostic factors and disease-free survival. *Braz J Med Biol Res*. 2014; 47 (11): 1008–15.

55. Nowell S.A., Ahn J., Rae J.M., Scheys J.O., Trovato A., Sweeney C., MacLeod S.L., Kadlubar F.F., Ambrosone C.B. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 91 (3): 249–58. doi: 10.1007/s10549-004-7751-x.

56. Wegman P., Elingarami S., Carstensen J., Stal O., Nordenskjöld B., Wingrem S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SLT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2007; 9 (1): 7. doi: 10.1186/bcr1640.

57. Fann J.R., Thomas-Rich A.M., Katon W.J., Cowley D., Pepping M., McGregor B.A., Gralow J. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008; 30 (2): 112–26. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.10.008.

58. Jeppesen U., Gram L.F., Vistisen K., Loft S., Poulsen H.E., Brøsen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996; 51 (1): 73–8.

59. Binkhorst L., Bannink M., de Bruijn P., Ruit J., Droogendijk H., van Alphen R.J., den Boer T.D., Lam M.H., Jager A., van Gelder T., Mathijssen R.H. Augmentation of endoxifen exposure in tamoxifen-treated women following SSRI switch. *Clin Pharmacokinet*. 2016; 55 (2): 249–55. doi: 10.1007/s40262-015-0315-x.

60. Borges S., Desta Z., Jin Y., Faouzi A., Robarge J.D., Philips S., Nguyen A., Stearns V., Hayes D., Rae J.M., Skaar T.C., Flockhart D.A., Li L. Composite functional genetic and comedication CYP2D6 activity score in predicting tamoxifen drug exposure among breast cancer patients. *J Clin Pharmacol*. 2010; 50 (4): 450–8. doi: 10.1177/0091270009359182.

61. Jin Y., Desta Z., Stearns V., Ward B., Ho H., Lee K.H., Skaar T., Storniolo A.M., Li L., Araba A., Blanchard R., Nguyen A., Ullmer L., Hayden J., Lemler S., Weinshilboum R.M., Rae J.M., Hayes D.F., Flockhart D.A. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (1): 30–9. doi: 10.1093/jnci/dji005.

62. Stearns V., Johnson M.D., Rae J.M., Morocho A., Novielli A., Bhargava P., Hayes D.F., Desta Z., Flockhart D.A. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (23): 1758–64.

63. Chubak J., Buist D.S., Boudreau D.M., Rossing M.A., Lumley T., Weiss N.S. Breast cancer recurrence risk in relation to antidepressant use after diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 112 (1): 123–32. doi: 10.1007/s10549-007-9828-9.

64. Lehmann D., Nelsen J., Ramanath V., Newman N., Duggan D., Smith A. Lack of attenuation in the antitumor effect of tamoxifen by chronic CYP isoform inhibition. *J Clin Pharmacol*. 2004; 44 (8): 861–5. doi: 10.1177/0091270004266618.

65. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H., Rongen G.A., van Schaik R.H., Schalekamp T., Touw D.J., van der Weide J., Wilffert B., Deneer V.H., Guchelaar H.J. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89 (5): 662–73. doi: 10.1038/clpt.2011.34.

66. Tamoxifen background summary Draft. [Cited 2006, Sep 15]. Available from: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4248-b1-01-fda-tamoxifen-background-summary-final.pdf.

Received 10.10.17

Accepted 1.11.17

ABOUT THE AUTHORS

Liudmila N. Lyubchenko, MD, PhD, DSc, Head of Clinical Genetic Laboratory, Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: clingen@mail.ru. SPIN-код: 9589-9057.

Margarita G. Filippova, PhD, Senior Researcher, Clinical Genetic Laboratory, Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: fimargarita@yandex.ru. SPIN-код: 1927-6110.

Nigyar I. Mekhtieva, MD, PhD, Department of General Oncology (surgery department № 1), Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia).

Tatyana A. Shendrikova, Postgraduate, Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: shendrikova.tatyana@gmail.com

Alexandra V. Semyanikhina, MD, Physician, Clinical Genetic Laboratory, Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: alexandra_silina@mail.ru. SPIN-код: 1751-7909.

Anton V. Snegovoy, MD, PhD, DSc, Head of Department of Outpatient Chemotherapy, Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: drsneg@gmail.com. SPIN-код: 8398-2396.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Рачковский К.В., Вторушин С.В., Степанов И.В., Наумов С.С., Завьялова М.В., Афанасьев С.Г. Роль процессов аутофагии и ангиогенеза при колоректальном раке. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 86–92. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-86-92.

For citation: Rachkovsky K. V., Vtorushin S. V., Stepanov I. V., Naumov S. S., Zavyalova M. V., Afanasyev S. G. The role of autophagy and angiogenesis in colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 86–92. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-86-92.

РОЛЬ ПРОЦЕССОВ АУТОФАГИИ И АНГИОГЕНЕЗА ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

К.В. Рачковский¹, С.В. Вторушин^{1,2}, И.В. Степанов^{1,2}, С.С. Наумов¹,
М.В. Завьялова^{1,2}, С.Г. Афанасьев²

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, Россия¹
634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: kirillvr@yandex.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, г. Томск, Россия²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: wtorushin@rambler.ru²

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о роли аутофагии и ангиогенеза в развитии, прогрессировании и оценке прогноза колоректального рака. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary. Из 340 найденных исследований 48 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** На данный момент существует многообразие прогностических маркеров, используемых при изучении патогенеза, диагностике и лечении колоректального рака. В обзоре рассмотрены молекулярные механизмы участия различных белков аутофагии и ангиогенеза в патогенезе и прогрессировании колоректального рака, представлено потенциальное значение использования их в клинической практике. **Заключение.** Многие из существующих маркеров могут быть использованы при оценке не только прогноза, но и чувствительности к химиотерапии. Однако противоречивые результаты исследований в отношении некоторых белков требуют дальнейшего изучения, их валидации с последующим внедрением в практику.

Ключевые слова: колоректальный рак, аутофагия, ангиогенез, факторы прогноза.

Колоректальный рак (КРР) является одной из самых распространенных злокачественных опухолей, занимая в Российской Федерации 3-е место в структуре онкологической заболеваемости, что составляет 10 % от всех случаев злокачественных новообразований. Самая высокая заболеваемость колоректальным раком отмечается в США, Канаде, странах Западной Европы и России. Менее выражен рост темпов заболеваемости в странах Азии и Африки. По данным литературы, ежегодно диагностируется более 800 тысяч первичных случаев колоректального рака и более 440 тысяч летальных исходов по всему миру [1–3].

Прогноз и тактика лечения при колоректальном раке во многом зависят от стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли. Однако даже в пределах клинически однородных групп пациентов КРР характеризуется гетерогенным течением и неодинаковым ответом на терапию. Подобное явление связывают с тем, что среди схожих морфологических вариантов опухолей можно выделить несколько молекулярно-биологических субтипов,

значительно различающихся по своему молекулярному патогенезу [4].

На основании анализа литературы, опубликованной за последние годы, можно сделать вывод, что молекулярно-биологические свойства опухоли при КРР являются основой лечения этой патологии. Крайне актуальным является изучение процессов аутофагии и ангиогенеза в опухоли, а также молекулярно-биологических маркеров, взаимосвязанных с ними. Аутофагия представляет собой катаболический процесс, который характеризуется клеточным самоперевариванием и удалением избыточных, долгоживущих или дисфункциональных органелл и белков. Выделяют три морфологические формы аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия. Макроаутофагия характеризуется наличием двойных мембранных везикул, известных как аутофагосомы, которые захватывают компоненты цитоплазмы и доставляют их в лизосомы для дальнейшего переваривания. При микроаутофагии макромолекулы захватываются самой лизосомой.

Третий тип, шаперон-опосредованная аутофагия, подразумевает направленный транспорт белков и других макромолекул из цитоплазмы в полость лизосомы для дальнейшего их переваривания с помощью лизосомальных гидролаз [5].

После аутофагической деструкции внутриклеточный материал удаляется из лизосомального комплекса, и происходит его рециркуляция в цитоплазме [6]. Ряд исследований убедительно показали, что процессы аутофагии наиболее выражены в злокачественных опухолях, вызванных мутациями генов семейства RAS. Особенно активная аутофагия наблюдается в зонах опухоли, где трансформированные клетки испытывают состояние гипоксии, что может рассматриваться как защитный процесс, позволяющий поддерживать жизнеспособность опухолевых клеток [7].

Аутофагия является важным этапом на пути трансформации здоровых клеток в злокачественные. Точные механизмы, приводящие к запуску процессов аутофагии в раковых клетках, еще не полностью изучены. С одной стороны, аутофагия – это способ контроля, используемый нормальными клетками, защищающий их от превращения в злокачественные. Данный механизм осуществляется путем удаления поврежденных органелл и продуктов обмена, а также уменьшения количества активных форм кислорода. С другой стороны, аутофагия может способствовать формированию и росту опухоли, помогая обеспечивать клетку питательными веществами, что имеет решающее значение для метаболизма и роста трансформированных клеток [8]. Так, в условиях дефицита питательных веществ или при других стрессовых состояниях аутофагия обеспечивает клетку незаменимыми аминокислотами и энергией для синтеза белка [9]. Кроме того, аутофагия позволяет клеткам выжить путем ингибирования апоптоза и повышения резистентности к лекарственным средствам. F. Burada et al. показали, что раковые клетки, выделенные из опухолей с подавленными процессами аутофагии, были менее резистентны к экзогенным факторам, чем их аналоги с нормально протекающими процессами аутофагии. Таким образом, опухоли с дефицитом аутофагии становятся более чувствительными к химиотерапевтическим агентам и лучевой терапии [10].

Процессы аутофагии регулируются множеством генов, такими как LC3, Beclin-1, p62 и 51-подобная киназа 1 (ULK1), которые являются основными маркерами, связанными с аутофагией. Наиболее изученными белками являются LC3 и Beclin-1 [11]. LC3 является точно установленным маркером аутофагии в раковых клетках и белком, предположительно вовлеченным в процессы развития колоректального рака человека [12]. Гиперэкспрессия LC3-II наблюдается в клетках опухолей, особенно на поздних стадиях [13]. Отличительной чертой формирования аутофагосомы с участием LC3

является введение данного белка в пространство между внутренним и наружным слоями формируемой везикулы.

Beclin-1 – это белок, также специфичный для процесса аутофагии, который регулирует образование аутофагосом [12]. Среди всех связанных с аутофагией белков Beclin-1 является ключевым регулятором этого процесса [14]. Beclin-1 взаимодействует с несколькими связывающими белками и может как индуцировать, так и подавлять аутофагический путь. До недавнего времени ген BECN1, кодирующий белок Beclin-1, был известен в качестве гена-супрессора опухоли. Тем не менее текущие исследования не выявили доказательств мутации BECN1 или потери данного гена при злокачественных новообразованиях, за исключением рака молочной железы и яичников [15]. Доказано, что дисфункция Beclin-1 связана с рядом иммунных расстройств, нейродегенеративными заболеваниями и раком [16]. Данные Cancer Genome Atlas Research Network показывают, что только 2,5 % колоректального рака сопровождаются генетическими изменениями гена BECN1. Не до конца изученным остается вопрос о локализации Beclin-1 в клетке. Полагают, что данный белок находится главным образом в цитозоле, однако в некоторых исследованиях была продемонстрирована как ядерная, так и цитоплазматическая локализация Beclin-1 [17].

S. Wu et al. исследовали экспрессию трех белков, связанных с аутофагией (Beclin1, LC3 и mTOR), у пациентов с колоректальным раком. Было показано, что экспрессионные показатели LC3 и mTOR могут быть использованы как прогностические маркеры для оценки выживаемости при KPP [18]. Установлено, что эти белки расположены главным образом в цитоплазме клеток, и их экспрессия значимо выше в опухолевых клетках, чем в здоровых. Показатели экспрессии LC3 оказались связаны с дифференцировкой клеток, а mTOR – также с параметрами лимфогенного метастазирования. Кроме того, повышенная экспрессия LC3 и сниженная экспрессия mTOR были связаны с выживаемостью пациентов с KPP [16].

ULK1/Atg 1 представляет собой серин/треонинкиназу, которая необходима для процесса аутофагии и раннего образования аутофагосом у млекопитающих [19, 20]. Данные о роли этих белковых молекул в патогенезе онкологических заболеваний крайне ограничены. Тем не менее считается, что изменение экспрессии ULK1/Atg 1 носит прогностический характер при некоторых злокачественных новообразованиях, но для большинства опухолей связь прогноза и выраженности экспрессии данного маркера не установлена [21]. Так, известно, что высокая экспрессия ULK 1 при плоскоклеточном раке пищевода связана с неблагоприятным прогнозом заболевания [21]. В то же время для рака молочной железы связь экспрессии

данного маркера с прогнозом, по данным разных авторов, противоречива. Ряд источников связывают гиперэкспрессию ULK 1 с неблагоприятным прогнозом, другие авторы, наоборот, отождествляют низкую экспрессию ULK1 с опухолевым ростом [22, 23]. Несмотря на то, что роль ULK1/Atg1 в процессах опухолевой прогрессии остается не до конца изученной, тем не менее принято считать, что гиперэкспрессия данного опухолевого маркера может играть значимую роль в онкогенезе [19].

P62 – адаптерный белок, основной функцией которого является сборка белковых комплексов. P62 участвует в нескольких важных сигнальных путях в клетке. Кроме того, p62 играет существенную роль в регуляции апоптоза, путем активации полиубиквитинированной каспазы 8, и влияет на окислительные стрессы.

Недостаточно изучено влияние ключевых белков аутофагии на химиорезистентность клеток колоректального рака. K.J. Schmitz et al. [12], исследуя потенциальную прогностическую ценность белков Beclin-1, p62, LC3 и ULK1 в образцах KPP, установили, что снижение экспрессии p62 в цитоплазме опухолевых клеток прямо коррелирует с неблагоприятным течением заболевания и повышением химиорезистентности клеток KPP. Был проведен иммуногистохимический анализ экспрессии белков LC3, p62, Beclin-1 и ULK1, который выявил, что в клетках опухолевой ткани белки P62 и Beclin-1, содержащиеся в цитоплазме и в ядре, окрашиваются с различной частотой, в зависимости от своей локализации в клетке. При этом важно отметить, что в нормальной ткани слизистой оболочки кишечника из образца дивертикулеза иммуногистохимическое окрашивание с антителами к p62 и LC3 отсутствовало. Согласно результатам исследования, из 126 изученных опухолей KPP 15 (11,9 %) классифицированы как цитоплазматические p62-отрицательные, остальные 111 (88,1 %) обозначены как цитоплазматические p62-положительные [12]. Установлены, по крайней мере, два механизма работы белка p62, которые могут объяснить агрессивное течение p62-отрицательного колоректального рака:

- 1) p62 может действовать как супрессор опухолей, поскольку он способен индуцировать аутофагическую деградацию регуляторов сигнального пути Wnt [24];

- 2) отсутствие cdk1-опосредованного фосфорилирования p62 приводит к усиленной клеточной пролиферации. Таким образом, снижение экспрессии белка p62 может привести к более быстрому выходу клетки из процесса митоза, что приводит к ускоренному клеточному делению [25].

По данным K.J. Schmitz et al., наличие белков Beclin-1 и LC3 в ядре также было связано с уменьшением чувствительности опухолевых клеток KPP к химиотерапии, но исключительно в подгруппе клеток с мутациями генов KRAS. Было также вы-

явлено, что экспрессия ULK-1 не была связана с прогнозом при колоректальном раке [12].

В последнее время все больший интерес вызывает возможность использовать моноклональные антитела против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в терапии колоректального рака. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) признан важным посредником в возникновении и прогрессировании KPP. Однако довольно быстро было установлено, что некоторые KPP (по неопределенным причинам) оказались резистентными к терапии anti-EGFR [26].

Z. Chen et al. при изучении влияния aEGFR на клетки колоректального рака *in vitro* установили, что рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) играет ключевую роль в иницировании, прогрессировании, росте и развитии метастазов колоректального рака. aEGFR дозозависимо активирует Beclin-1 в двух клеточных линиях KPP – HT29 и SW480. Авторы делают вывод о том, что aEGFR может снижать уровень микро-РНК в клетках колоректального рака, что впоследствии активирует Beclin-1 и увеличивает аутофагию опухолевых клеток, чтобы предотвратить их aEGFR-опосредованную гибель [27]. Таким образом, активация процессов, которые позволяют повысить уровни микро-РНК и ингибировать клеточную аутофагию, может потенциально улучшить результаты лечения KPP с помощью aEGFR.

Роль микро-РНК (miRNA) в жизнедеятельности клеток опухолевой ткани рассматривается и в других исследованиях. Микро-РНК представляют собой класс некодирующих небольших РНК, которые регулируют перенос белка мРНК. Имеются данные, свидетельствующие о том, что miRNA играют важную роль в росте опухолевых клеток [28, 29]. В частности, ингибитор Beclin-1, MicroRNA-30a (miR-30a), участвует в большинстве клеточных процессов, включая транскрипцию мРНК и трансляцию белка. Известно, что связывание miR-30a с Beclin-1 ингибирует экспрессию Beclin-1 в раковых клетках [30]. L. Liu et al. при исследовании экспрессии miR-30a в ткани колоректального рака показали, что уровень этого маркера в опухоли был значительно ниже, чем в здоровых тканях, и обратно коррелировал с уровнем белка Beclin-1. Это явление указывает на то, что аутофагия активируется в тканях KPP, что может быть вызвано уменьшением miR-30a [10].

Ангиогенез представляет собой сложный процесс, в ходе которого образуются новые кровеносные сосуды из эндотелиального предшественника, что является ключевым фактором в развитии опухолевой ткани. Установлено, что рост опухоли и распространение метастазов главным образом зависят от двух сигнальных молекул: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [31, 32]. Открытие этих молекулярных маркеров

стало основой для разработки лекарственных препаратов, ингибирующих опухолевый ангиогенез. Наиболее эффективными оказались анти-VEGF-агенты, которые являются препаратами выбора для лечения метастазов колоректального рака. У больных КРР с низким уровнем экспрессии генов VEGFA, VEGFR1 и VEGFR-2 (изоформы VEGF) выше средняя безрецидивная выживаемость, и они значительно лучше поддаются лечению ингибиторами ангиогенеза, чем пациенты с высокой экспрессией этих генов [33–36].

Особого внимания в качестве маркера ангиогенеза заслуживает микроРНК. Недавние исследования показали, что miRNA могут модулировать ангиогенез опухоли посредством воздействия на проангиогенные факторы, включая RTK-сигнальный белок, HIF, VEGF и EGF [37]. Наибольший интерес представляет изоформа miRNA-126, высокая экспрессия которой связана с усилением передачи сигналов VEGF-A в эндотелиальных клетках [38]. Наличие miRNA-126 является благоприятным прогностическим признаком. При КРР с выраженной экспрессией данного маркера выше показатели 5-летней выживаемости [37].

Известен еще один маркер ангиогенеза – TEM, который продуцируется злокачественными клетками и является маркером эндотелия опухоли [39]. B. St Croix et al. впервые сравнили экспрессию

TEM в здоровых эндотелиоцитах и эндотелиальных клетках колоректального рака [40]. Существуют различные изоформы TEM, но прогностическую значимость имеют TEM1, TEM5, TEM7, TEM7R и TEM8, их экспрессия значительно увеличивается у пациентов с КРР, остальные изоформы могут встречаться и в условиях физиологического ангиогенеза [41–43]. Экспрессия TEM1 значительно ниже в тканях колоректального рака I стадии по сравнению с более поздними стадиями. Соответственно, было высказано предположение, что у пациентов с КРР экспрессия TEM1 коррелирует с распространенностью процесса [44]. Следует отметить, что повышение уровня TEM1 может быть связано не только с прогрессированием и метастазированием КРР. Уровень экспрессии TEM1 также повышен при карциномах молочной железы, легких, поджелудочной железы, мочевого пузыря, глиоме мозга и меланоме [44–48].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что изучение маркеров аутофагии и ангиогенеза является перспективным направлением для оценки прогноза и лечения колоректального рака, но, учитывая сложность и многоступенчатость указанных процессов, а также существование большого количества изоформ маркеров, необходимо проведение более подробных и целенаправленных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Циммерман Я.С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012; 4: 5–16.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований 2014 г. Евразийский онкологический журнал. 2016; 4 (4): 692–879.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017. 250 с.
4. Имянитов Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения. Практическая онкология. 2005; 6 (2): 65–70.
5. Gil J., Pesz K.A., Sasiadek M.M. May autophagy be a novel biomarker and antitumor target in colorectal cancer? Biomarkers in Medicine. 2016; 10 (10): 1081–1094. doi: 10.2217/bmm-2016-0083.
6. Rabinowitz J.D., White E. Autophagy and metabolism. Science. 2010; 330: 13441348. doi: 10.1126/science.1193497.
7. Degenhardt K., Mathew R., Beaudoin B., Bray K., Anderson D., Chen G., Mukherjee C., Shi Y., Gélinas C., Fan Y., Nelson D.A., Jin S., White E. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. Cancer Cell. 2006 Jul; 10 (1): 51–64.
8. Burada F., Nicoli E.R., Ciurea M.E., Uscatu D.C., Ioana M., Gheonea D.I. Autophagy in colorectal cancer: An important switch from physiology to pathology. World J Gastrointest Oncol. 2015 Nov 15; 7 (11): 271–84. doi: 10.4251/wjgo.v7.i11.271.
9. Dunn W.A.Jr. Autophagy and related mechanisms of lysosome-mediated protein degradation. Trends Cell Biol. 1994 Apr; 4 (4): 139–43.
10. Liu L., Meng T., Wang Q.S., Jin H.Z., Sun Z.Q., Jin B., Fang F., Wang H.J. Association of Beclin-1 and microRNA-30a expression with the severity and treatment response of colorectal cancer. Genet Mol Res. 2016 Apr 7; 15 (2). doi: 10.4238/gmr.15027704.
11. Jiang Z.F., Shao L.J., Wang W.M., Yan X.B., Liu R.Y. Decreased expression of Beclin-1 and LC3 in human lung cancer. Mol Biol Rep. 2012 Jan; 39 (1): 259–67. doi: 10.1007/s11033-011-0734-1.
12. Schmitz K.J., Ademi C., Bertram S., Schmid K.W., Baba H.A. Prognostic relevance of autophagy-related markers LC3, p62/sequestosome 1, Beclin-1 and ULK1 in colorectal cancer patients with respect to KRAS mutational status. World J Surg Oncol. 2016 Jul 22; 14 (1): 189. doi: 10.1186/s12957-016-0946-x.
13. Chen Z., Li Y., Zhang C., Yi H., Wu C., Wang J., Liu Y., Tan J., Wen J. Downregulation of Beclin 1 and impairment of autophagy in a small population of colorectal cancer. Dig Dis Sci. 2013; 58: 2887–2894. doi: 10.1007/s10620-013-2732-8.
14. Levine B., Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. Cell. 2008 Jan 11; 132 (1): 27–42. doi: 10.1016/j.cell.2007.12.018.
15. Laddha S.V., Ganesan S., Chan C.S., White E. Mutational landscape of the essential autophagy gene BECN1 in human cancers. Mol Cancer Res. 2014; 12: 485–490. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0614.
16. Sahni S., Merlot A.M., Krishan S., Jansson P.J., Richardson D.R. Gene of the month: BECN1. J Clin Pathol. 2014 Aug; 67 (8): 656–60. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202356.
17. Koukourakis M.I., Giatromanolaki A., Sivridis E., Pitiakoudis M., Gatter K.C., Harris A.L. Beclin 1 over- and underexpression in colorectal cancer: distinct patterns relate to prognosis and tumour hypoxia. Br J Cancer. 2010; 103: 1209–1214. doi: 10.1038/sj.bjc.6605904.
18. Wu S., Sun C., Tian D., Li Y., Gao X., He S., Li T. Expression and clinical significances of Beclin1, LC3 and mTOR in colorectal cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8 (4): 3882–91. eCollection 2015.
19. Kundu M., Wang B. Canonical and noncanonical functions of ULK/Atg1. Curr Opin Cell Biol. 2017 Apr; 45: 47–54. doi: 10.1016/j.ceb.2017.02.011.
20. Amaravadi R., Kimmelman A.C., White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer. Genes Dev. 2016 Sep 1; 30 (17): 1913–30. doi: 10.1101/gad.287524.116.
21. Jiang S., Li Y., Zhu Y.H., Wu X.Q., Tang J., Li Z., Feng G.K., Deng R., Li D.D., Luo R.Z., Zhang M.F., Qin W., Wang X., Jia W.H., Zhu X.F. Intensive expression of UNC-51-like kinase 1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Sci. 2011 Aug; 102 (8): 1568–75. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01964.x.
22. Pike L.R., Singleton D.C., Buffa F., Abramczyk O., Phadwal K., Li J.L., Simon A.K., Murray J.T., Harris A.L. Transcriptional up-regulation of ULK1 by ATF4 contributes to cancer cell survival. Biochem J. 2013; 449: 389–400. doi: 10.1042/BJ20120972.
23. Tang J., Deng R., Luo R.Z., Shen G.P., Cai M.Y., Du Z.M., Jiang S., Yang M.T., Fu J.H., Zhu X.F. Low expression of ULK1 is associated with operable breast cancer progression and is an adverse prognostic marker of survival for patients. Breast Cancer Res Treat. 2012; 134: 549–60. doi: 10.1007/s10549-012-2080-y.
24. Gao C., Cao W., Bao L., Zuo W., Xie G., Cai T., Fu W., Zhang J., Wu W., Zhang X., Chen Y.G. Autophagy negatively regulates Wnt signaling by promoting Dishevelled degradation. Nature Cell Biology. 2010; 12 (8): 781–90. doi: 10.1038/ncb2082.

25. Linares J.F., Amanchy R., Greis K., Diaz-Meco M.T., Moscat J. Phosphorylation of p62 by cdk1 controls the timely transit of cells through mitosis and tumor cell proliferation. *Mol Cell Biol.* 2011; 31 (1): 105–117. doi: 10.1128/mcb.00620-10.
26. Jeong W.J., Cha P.H., Choi K.Y. Strategies to overcome resistance to epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 7; 20 (29): 9862–71. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9862.
27. Chen Z., Gao S., Wang D., Song D., Feng Y. Colorectal cancer cells are resistant to anti-EGFR monoclonal antibody through adapted autophagy. *Am J Transpl Res.* 2016; 8 (2): 1190–6. eCollection 2016.
28. Mei Q., Li F., Quan H., Liu Y., Xu H. Busulfan inhibits growth of human osteosarcoma through miR-200 family microRNAs in vitro and in vivo. *Cancer Sci.* 2014; 105: 755–762. doi: 10.1111/cas.12436.
29. Liu G., Jiang C., Li D., Wang R., Wang W. MiRNA-34a inhibits EGFR-signaling-dependent MMP7 activation in gastric cancer. *Tumour Biol.* 2014 Oct; 35 (10): 9801–6. doi: 10.1007/s13277-014-2273-6.
30. Zhu H., Wu H., Liu X., Li B., Chen Y., Ren X., Liu C.G., Yang J.M. Regulation of autophagy by a beclin 1-targeted microRNA, miR-30a, in cancer cells. *Autophagy.* 2009; 5 (6): 816–823.
31. Minder P., Zajac E., Quigley J.P., Deryugina E.I. EGFR Regulates the Development and Microarchitecture of Intratumoral Angiogenic Vasculature Capable of Sustaining Cancer Cell Intravasation. *Neoplasia.* 2015; 17 (8): 634–49 doi: 10.1016/j.neo.2015.08.002.
32. Mousa L., Salem M.E., Mikhail S. Biomarkers of Angiogenesis in Colorectal Cancer. *Biomarkers in cancer.* 2015; 7 (suppl 1): 13–19. doi:10.4137/BIC.S25250.
33. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005; 307 (5706): 58–62. doi: 10.1126/science.1104819.
34. Brown L.F., Berse B., Jackman R.W., Tognazzi K., Manseau E.J., Senger D.R., Dvorak H.F. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Cancer Res.* 1993; 53(19): 4727–4735.
35. Jantus-Lewintre E., Sanmartin E., Sirera R., Blasco A., Sanchez J.J., Taron M., Rosell R., Camps C. Combined VEGF-A and VEGFR-2 concentrations in plasma: diagnostic and prognostic implications in patients with advanced NSCLC. *Lung Cancer.* 2011 Nov; 74 (2): 326–31. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.02.016.
36. Zhang S.D., McCrudden C.M., Meng C., Lin Y., Kwok H.F. The significance of combining VEGFA, FLT1, and KDR expressions in colon cancer patient prognosis and predicting response to bevacizumab. *Oncotargets Ther.* 2015; 8: 835–843. doi: 10.2147/OTT.S80518.
37. Stiegelbauer V., Perakis S., Deutsch A., Ling H., Gerger A., Pichler M. MicroRNAs as novel predictive biomarkers and therapeutic targets in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (33): 11727–11735. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11727.
38. Hansen T.F., Christensen R.D., Andersen R.F., Sorensen F.B., Johnsson A., Jakobsen A. MicroRNA-126 and epidermal growth factor-like domain 7-an angiogenic couple of importance in metastatic colorectal cancer. Results from the Nordic ACT trial. *Br J Cancer.* 2013; 109 (5): 1243–51. doi: 10.1038/bjc.2013.448.
39. Pietrzyk L. Biomarkers Discovery for Colorectal Cancer: A Review on Tumor Endothelial Markers as Perspective Candidates. *Disease Markers.* 2016; 2016: 1–11. doi: 10.1155/2016/4912405.
40. St Croix B., Rago C., Velculescu V., Traverso G., Romans K.E., Montgomery E., Lal A., Riggins G.J., Lengauer C., Vogelstein B., Kinzler K.W. Genes expressed in human tumor endothelium. *Science.* 2000; 289: 1197–1202. doi: 10.1126/science.289.5482.1197.
41. Mehran R., Nilsson M., Khajavi M., Du Z., Cascone T., Wu H.K., Cortes A., Xu L., Zurita A., Schier R., Riedel B., El-Zein R., Heymach J.V. Tumor endothelial markers define novel subsets of cancer-specific circulating endothelial cells associated with antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2014; 74 (10): 2731–41. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2044.
42. Carson-Walter E.B., Watkins D.N., Nanda A., Vogelstein B., Kinzler K.W., St Croix B. Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans. *Cancer Res.* 2001; 61 (18): 6649–55.
43. Rmali K.A., Puntis M.C.A., Jiang W.G. Prognostic values of tumor endothelial markers in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2005 Mar 7; 11(9): 1283–6.
44. Tomkowicz B., Rybinski K., Foley B., Ebel W., Kline B., Routhier E., Sass P., Nicolaides N.C., Grasso L., Zhou Y. Interaction of endosialin/TEM1 with extracellular matrix proteins mediates cell adhesion and migration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104 (46): 17965–70. doi: 10.1073/pnas.0705647104.
45. Davies G., Cunnick G.H., Mansel R.E., Mason M.D., Jiang W.G. Levels of expression of endothelial markers specific to tumour-associated endothelial cells and their correlation with prognosis in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2004; 21 (1): 31–37. doi: 10.1023/B:CLIN.0000017168.83616.d.
46. Dolznig H., Schweifer N., Puri C., Kraut N., Retting W.J., Kerjaschki D., Garin-Chesa P. Characterization of cancer stroma markers: In silico analysis of an mRNA expression database for fibroblast activation protein and endosialin. *Cancer Imm.* 2005; 5: 10.
47. Brady J., Neal J., Sadakar N., Gasque P. Human endosialin (tumor endothelial marker 1) is abundantly expressed in highly malignant and invasive brain tumors. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004; 63 (12): 1274–1283. doi: 10.1093/jnen/63.12.1274.
48. Huber M.A., Kraut N., Schweifer N., Dolznig H., Peter R.U., Schubert R.D., Scharfetter-Kochanek K., Pehamberger H., Garin-Chesa P. Expression of stromal cell markers in distinct compartments of human skin cancers. *J Cutan Pathol.* 2006; 33 (2): 145–155. doi:10.1111/j.0303-6987.2006.00446.x.

Поступила 24.09.17
Принята в печать 16.10.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Степанов Иван Вадимович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: ivanstepanov@sibmail.com. SPIN-код: 5930-3160.

Наумов Сергей Сергеевич, студент лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: serg.nau2011@gmail.com.

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

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.

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

THE ROLE OF AUTOPHAGY AND ANGIOGENESIS IN COLORECTAL CANCER

K.V. Rachkovsky¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, I.V. Stepanov^{1,2}, S.S. Naumov¹,
M.V. Zavyalova^{1,2}, S.G. Afanasyev²

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia¹

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: kirillvr@yandex.ru¹

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

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: wtorushin@rambler.ru²

Abstract

The purpose of the study was a review of available data on the role of autophagy and angiogenesis in the development, progression and prognosis of colorectal cancer. **Material and methods.** Databases searched were Medline, Cochrane Library and Elibrary. Of 340 studies, 48 were used to write a systematic review. **Results.** To date, there is a variety of prognostic markers used in the study of pathogenesis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. The review describes the molecular mechanisms of the participation of various proteins of autophagy and angiogenesis in the pathogenesis and progression of colorectal cancer, and the potential importance of their use in clinical practice is presented. **Conclusion.** Many of the existing markers can be used not only in assessing the prognosis, but also sensitivity to chemotherapy. However, the contradictory results of studies with respect to certain proteins require further study, validation, and subsequent introduction into practice.

Key words: colorectal cancer, autophagy, angiogenesis, prognostic factors.

REFERENCES

1. Tsimmerman Ya.S. Colorectal cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. 2012; 4: 5–16. [in Russian]
2. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant tumors in 2014. Eurasian Journal of Oncology. 2016; 4 (4): 692–879. [in Russian]
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in Russia in 2015. Moscow: 2017, 250 p. [in Russian]
4. Imyaninov E.N. Clonical and molecular aspects of colorectal cancer: pathogenesis, prevention and personalized treatment. Practical Oncology. 2005; 6 (2): 65–70. [in Russian]
5. Gil J., Pesz K.A., Sasiadek M.M. May autophagy be a novel biomarker and antitumor target in colorectal cancer? Biomarkers in Medicine. 2016; 10 (10): 1081–1094. doi: 10.2217/bmm-2016-0083.
6. Rabinowitz J.D., White E. Autophagy and metabolism. Science. 2010; 330: 1344–1348. doi: 10.1126/science.1193497.
7. Degenhardt K., Mathew R., Beaudoin B., Bray K., Anderson D., Chen G., Mukherjee C., Shi Y., Gélinas C., Fan Y., Nelson D.A., Jin S., White E. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. Cancer Cell. 2006 Jul; 10 (1): 51–64.
8. Burada F., Nicoli E.R., Ciurea M.E., Uscatu D.C., Ioana M., Gheonea D.I. Autophagy in colorectal cancer: An important switch from physiology to pathology. World J Gastrointest Oncol. 2015 Nov 15; 7 (11): 271–84. doi: 10.4251/wjgo.v7.i11.271.
9. Dunn W.A.Jr. Autophagy and related mechanisms of lysosome-mediated protein degradation. Trends Cell Biol. 1994 Apr; 4 (4): 139–43.
10. Liu L., Meng T., Wang Q.S., Jin H.Z., Sun Z.Q., Jin B., Fang F., Wang H.J. Association of Beclin-1 and microRNA-30a expression with the severity and treatment response of colorectal cancer. Genet Mol Res. 2016 Apr 7; 15 (2): doi: 10.4238/gmr.15027704.
11. Jiang Z.F., Shao L.J., Wang W.M., Yan X.B., Liu R.Y. Decreased expression of Beclin-1 and LC3 in human lung cancer. Mol Biol Rep. 2012 Jan; 39 (1): 259–67. doi: 10.1007/s11033-011-0734-1.
12. Schmitz K.J., Adami C., Bertram S., Schmid K.W., Baba H.A. Prognostic relevance of autophagy-related markers LC3, p62/sequestosome 1, Beclin-1 and ULK1 in colorectal cancer patients with respect to KRAS mutational status. World J Surg Oncol. 2016 Jul 22; 14 (1): 189. doi: 10.1186/s12957-016-0946-x.
13. Chen Z., Li Y., Zhang C., Yi H., Wu C., Wang J., Liu Y., Tan J., Wen J. Downregulation of Beclin 1 and impairment of autophagy in a small population of colorectal cancer. Dig Dis Sci. 2013; 58: 2887–2894. doi: 10.1007/s10620-013-2732-8.
14. Levine B., Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. Cell. 2008 Jan 11; 132 (1): 27–42. doi: 10.1016/j.cell.2007.12.018.
15. Laddha S.V., Ganesan S., Chan C.S., White E. Mutational landscape of the essential autophagy gene BECN1 in human cancers. Mol Cancer Res. 2014; 12: 485–490. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0614.
16. Sahni S., Merlot A.M., Krishan S., Jansson P.J., Richardson D.R. Gene of the month: BECN1. J Clin Pathol. 2014 Aug; 67 (8): 656–60. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202356.
17. Koukourakis M.I., Giatromanolaki A., Sivridis E., Pitiakoudis M., Gatter K.C., Harris A.L. Beclin 1 over- and underexpression in colorectal cancer: distinct patterns relate to prognosis and tumour hypoxia. Br J Cancer. 2010; 103: 1209–1214. doi: 10.1038/sj.bjc.6605904.
18. Wu S., Sun C., Tian D., Li Y., Gao X., He S., Li T. Expression and clinical significances of Beclin1, LC3 and mTOR in colorectal cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8 (4): 3882–91. eCollection 2015.
19. Kundu M., Wang B. Canonical and noncanonical functions of ULK/Atg1. Curr Opin Cell Biol. 2017 Apr; 45: 47–54. doi: 10.1016/j.ccb.2017.02.011.
20. Amaravadi R., Kimmelman A.C., White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer. Genes Dev. 2016 Sep 1; 30 (17): 1913–30. doi: 10.1101/gad.287524.116.
21. Jiang S., Li Y., Zhu Y.H., Wu X.Q., Tang J., Li Z., Feng G.K., Deng R., Li D.D., Luo R.Z., Zhang M.F., Qin W., Wang X., Jia W.H., Zhu X.F. Intensive expression of UNC-51-like kinase 1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Sci. 2011 Aug; 102 (8): 1568–75. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01964.x.
22. Pike L.R., Singleton D.C., Buffa F., Abramczyk O., Phadwal K., Li J.L., Simon A.K., Murray J.T., Harris A.L. Transcriptional up-regulation of ULK1 by ATF4 contributes to cancer cell survival. Biochem J. 2013; 449: 389–400. doi: 10.1042/BJ20120972.
23. Tang J., Deng R., Luo R.Z., Shen G.P., Cai M.Y., Du Z.M., Jiang S., Yang M.T., Fu J.H., Zhu X.F. Low expression of ULK1 is associated with operable breast cancer progression and is an adverse prognostic marker of survival for patients. Breast Cancer Res Treat. 2012; 134: 549–60. doi: 10.1007/s10549-012-2080-y.
24. Gao C., Cao W., Bao L., Zuo W., Xie G., Cai T., Fu W., Zhang J., Wu W., Zhang X., Chen Y.G. Autophagy negatively regulates Wnt signalling by promoting Dishevelled degradation. Nature Cell Biology. 2010; 12 (8): 781–90. doi: 10.1038/ncb2082.
25. Linares J.F., Amanchy R., Greis K., Diaz-Meco M.T., Moscat J. Phosphorylation of p62 by cdk1 controls the timely transit of cells through mitosis and tumor cell proliferation. Mol Cell Biol. 2011; 31 (1): 105–117. doi: 10.1128/mcb.00620-10.
26. Jeong W.J., Cha P.H., Choi K.Y. Strategies to overcome resistance to epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy in

metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 7; 20 (29): 9862–71. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9862.

27. Chen Z., Gao S., Wang D., Song D., Feng Y. Colorectal cancer cells are resistant to anti-EGFR monoclonal antibody through adapted autophagy. *Am J Transl Res*. 2016; 8 (2): 1190–6. eCollection 2016.

28. Mei Q., Li F., Quan H., Liu Y., Xu H. Busulfan inhibits growth of human osteosarcoma through miR-200 family microRNAs in vitro and in vivo. *Cancer Sci*. 2014; 105: 755–762. doi: 10.1111/cas.12436.

29. Liu G., Jiang C., Li D., Wang R., Wang W. MiRNA-34a inhibits EGFR-signaling-dependent MMP7 activation in gastric cancer. *Tumour Biol*. 2014 Oct; 35 (10): 9801–6. doi: 10.1007/s13277-014-2273-6.

30. Zhu H., Wu H., Liu X., Li B., Chen Y., Ren X., Liu C.G., Yang J.M. Regulation of autophagy by a beclin 1-targeted microRNA, miR-30a, in cancer cells. *Autophagy*. 2009; 5 (6): 816–823.

31. Minder P., Zajac E., Quigley J.P., Deryugina E.I. EGFR Regulates the Development and Microarchitecture of Intratumoral Angiogenic Vasculature Capable of Sustaining Cancer Cell Intravasation. *Neoplasia*. 2015; 17 (8): 634–49 doi: 10.1016/j.neo.2015.08.002.

32. Mousa L., Salem M.E., Mikhail S. Biomarkers of Angiogenesis in Colorectal Cancer. *Biomarkers in cancer*. 2015; 7 (suppl 1): 13–19. doi:10.4137/BIC.S25250.

33. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*. 2005; 307 (5706): 58–62. doi: 10.1126/science.1104819.

34. Brown L.F., Berse B., Jackman R.W., Tognazzi K., Manseau E.J., Senger D.R., Dvorak H.F. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Cancer Res*. 1993; 53(19): 4727–4735.

35. Jantus-Lewintre E., Sanmartin E., Sirera R., Blasco A., Sanchez J.J., Taron M., Rosell R., Camps C. Combined VEGF-A and VEGFR-2 concentrations in plasma: diagnostic and prognostic implications in patients with advanced NSCLC. *Lung Cancer*. 2011 Nov; 74 (2): 326–31. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.02.016.

36. Zhang S.D., McCrudden C.M., Meng C., Lin Y., Kwok H.F. The significance of combining VEGFA, FLT1, and KDR expressions in colon cancer patient prognosis and predicting response to bevacizumab. *Oncotargets Ther*. 2015; 8: 835–843. doi: 10.2147/OTT.S80518.

37. Stiegelbauer V., Perakis S., Deutsch A., Ling H., Gerger A., Pichler M. MicroRNAs as novel predictive biomarkers and therapeutic targets in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (33): 11727–11735. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11727.

38. Hansen T.F., Christensen R.D., Andersen R.F., Sørensen F.B., Johnsen A., Jakobsen A. MicroRNA-126 and epidermal growth factor-like domain 7—an angiogenic couple of importance in metastatic colorectal

cancer. Results from the Nordic ACT trial. *Br J Cancer*. 2013; 109 (5): 1243–51. doi: 10.1038/bjc.2013.448.

39. Pietrzyk L. Biomarkers Discovery for Colorectal Cancer: A Review on Tumor Endothelial Markers as Perspective Candidates. *Disease Markers*. 2016; 2016: 1–11. doi: 10.1155/2016/4912405.

40. St Croix B., Rago C., Velculescu V., Traverso G., Romans K.E., Montgomery E., Lal A., Riggins G.J., Lengauer C., Vogelstein B., Kinzler K.W. Genes expressed in human tumor endothelium. *Science*. 2000; 289: 1197–1202. doi: 10.1126/science.289.5482.1197.

41. Mehran R., Nilsson M., Khajavi M., Du Z., Cascone T., Wu H.K., Cortes A., Xu L., Zurita A., Schier R., Riedel B., El-Zein R., Heymach J.V. Tumor endothelial markers define novel subsets of cancer-specific circulating endothelial cells associated with antitumor efficacy. *Cancer Res*. 2014; 74 (10): 2731–41. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2044.

42. Carson-Walter E.B., Watkins D.N., Nanda A., Vogelstein B., Kinzler K.W., St Croix B. Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans. *Cancer Res*. 2001; 61 (18): 6649–55.

43. Rmali K.A., Puntis M.C.A., Jiang W.G. Prognostic values of tumor endothelial markers in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2005 Mar 7; 11(9): 1283–6.

44. Tomkowicz B., Rybinski K., Foley B., Ebel W., Kline B., Routhier E., Sass P., Nicolaides N.C., Grasso L., Zhou Y. Interaction of endosialin/TEM1 with extracellular matrix proteins mediates cell adhesion and migration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (46): 17965–70. doi: 10.1073/pnas.0705647104.

45. Davies G., Cunnick G.H., Mansel R.E., Mason M.D., Jiang W.G. Levels of expression of endothelial markers specific to tumour-associated endothelial cells and their correlation with prognosis in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2004; 21 (1): 31–37. doi: 10.1023/B:CLIN.0000017168.83616.d.

46. Dolznig H., Schweifer N., Puri C., Kraut N., Retting W.J., Kerjaschki D., Garin-Chesa P. Characterization of cancer stroma markers: In silico analysis of an mRNA expression database for fibroblast activation protein and endosialin. *Cancer Imm*. 2005; 5: 10.

47. Brady J., Neal J., Sadakar N., Gasque P. Human endosialin (tumor endothelial marker 1) is abundantly expressed in highly malignant and invasive brain tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004; 63 (12): 1274–1283. doi: 10.1093/jnen/63.12.1274.

48. Huber M.A., Kraut N., Schweifer N., Dolznig H., Peter R.U., Schubert R.D., Scharfetter-Kochanek K., Pehamberger H., Garin-Chesa P. Expression of stromal cell markers in distinct compartments of human skin cancers. *J Cutan Pathol*. 2006; 33 (2): 145–155. doi:10.1111/j.0303-6987.2006.00446.x.

Received 24.09.17

Accepted 16.10.17

ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

Ivan V. Stepanov, MD, PhD, Assistant Professor, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: ivanstepanov@sibmail.com. SPIN-code: 5930-3160.

Sergey S. Naumov, student, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: serg.nau2011@gmail.com.

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

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-93-99

УДК: 617.735-006.484.03-06-07

Для цитирования: Ольшанская А.С., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Трунева О.Ю., Козина Е.В., Ланин С.Н., Ильенков С.С., Дыхно Ю.А. Дифференциальная диагностика ретиальной астроцитарной гамартомы с другими новообразованиями сетчатки: клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 93–99. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-93-99.

For citation: Olshanskaya A.S., Shnayder N.A., Dmitrienko D.V., Truneva O.Yu., Kozina E.V., Lanin S.N., Ilyenkov S.S., Dykhno Yu.A. Differentiation of retinal astrocytic hamartoma from other retinal neoplasms: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 93–99. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-93-99.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕТИНАЛЬНОЙ АСТРОЦИТАРНОЙ ГАМАРТОМЫ С ДРУГИМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ СЕТЧАТКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**А.С. Ольшанская¹, Н.А. Шнайдер¹, Д.В. Дмитренко¹, О.Ю. Трунева²,
Е.В. Козина¹, С.Н. Ланин³, С.С. Ильенков³, Ю.А. Дыхно¹**

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия¹
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: Annaolsh@mail.ru¹

ООО «Клиника лазерной микрохирургии глаза», г. Красноярск, Россия²
660075, г. Красноярск, ул. Маерчака, 18. E-mail: olgaoft@yandex.ru²

КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. проф. П.Г. Макарова», г. Красноярск, Россия³
660022, г. Красноярск, ул. Никитина, 1в. E-mail: Lansergejj@rambler.ru³

Аннотация

Астроцитарная гамартома сетчатки (факома, астроцитомы) – доброкачественная опухоль, представляющая собой разрастание глиальных астроцитов и кровеносных сосудов сенсорной части сетчатки. Впервые поражение глаз при туберозном склерозе (ТС) было описано в 1921 г. офтальмологом J. van der Hoeve. Характерная глиальная опухоль до настоящего времени считается классическим проявлением данного заболевания, но ретиальная астроцитомы может наблюдаться и у практически здоровых людей молодого или детского возраста. Представлено клиническое наблюдение пациентки, 19 лет. На основании комплексного обследования с применением дополнительных методов диагностики, были впервые выявлены многочисленные гамартомы сетчатки правого глаза. При обнаружении с помощью офтальмоскопии такого образования на глазном дне необходимо использовать дополнительные методы диагностики для определения формы гамартом (кальцинированная или некальцинированная) и проведения дифференциальной диагностики с другими опухолями сетчатки и хориоидеи, а также для исключения патологических изменений в центральной нервной системе.

Ключевые слова: туберозный склероз, болезнь Бурневилля – Прингла, астроцитарная гамартома сетчатки, диагностика.

Туберозный склероз, или болезнь Бурневилля – Прингла, – наследственное нейроокулокожное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся системным поражением внутренних органов, костей, глаз, кожи, центральной нервной системы, костной ткани. Впервые вовлечение глаз при туберозном склерозе (ТС) было описано в 1921 г. офтальмологом J. van der Hoeve [1]. Все изменения при ТС имеют единую патоморфологическую основу – гамартоз-

ную пролиферацию [2, 3]. Заболевание обусловлено мутацией в гене гамартина *TSC1*, который располагается на длинном плече 9 хромосомы (9q34), и гена туберина *TSC2*, располагающегося на коротком плече 16 хромосомы. Характерна высокая частота спонтанных мутаций гена в *TSC*. Мутация в гене *TSC2* ведет к более грубому фенотипу с высокой частотой умственной отсталости и судорог, поражением почек и более выраженными ангиофиброзами на лице [4]. Наиболее частыми

проявлениями ТС, практически в 100 % случаев, являются кожные изменения в виде аденомы сальных желез, гипо- и гиперпигментированных пятен, фиброзных бляшек, мягких фибром, околоногтевых фибром (опухоль Коенэна), депигментированных волос, участков «шагреневой кожи». Реже встречается поражение внутренних органов: рабдомиомы сердца, ангиомиолипомы почек, поликистоз почек, почечно-клеточная карцинома, лимфоангиомиоматоз легких, ангиомиолипомы надпочечников, печени, ректальные полипы, что объясняет необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и диспансерному наблюдению пациентов и членов их семьи [5].

У 50 % больных с ТС выявляют полиморфные глазные симптомы, которые наиболее часто манифестируют в первые 2 года жизни. Глазные симптомы условно разделяют на две группы: ретинальные и неретинальные. Среди ретинальных проявлений наиболее часто встречаются факомы (гамартомы) сетчатки – доброкачественные образования, обычно двухсторонние и часто множественные [6]. Выделяют 3 типа гамартом [7]. По внешнему виду они подразделяются на кальцинированные (симптом «тутовой ягоды») и некальцинированные. Гамартомы сетчатки располагаются поверхностно по отношению к сосудам и могут быть обнаружены, когда эти сосуды кажутся прерванными или часто затемненными, обычно локализованы около или по краю диска зрительного нерва (ДЗН), но могут быть выявлены и на периферии сетчатки. Их размеры варьируются от 0,5 до 4 размера ДЗН. В большинстве случаев гамартомы сетчатки при ТС не вызывают зрительных нарушений и остаются стационарными или медленно прогрессируют в течение многих лет [7]. Среди неретинальных глазных проявлений выявляют ангиофибромы век, субконъюнктивальные узелки, колобомы радужки, хрусталика, цилиарного тела, нарушение пигментации радужки, ресниц, катаракта и многое другое. Следует помнить, что в некоторых случаях ТС проявляется только специфическими офтальмологическими изменениями. Возможно, распространенность офтальмологических проявлений при ТС была бы выше, если бы данные осложнения верифицировались на ранних этапах. Современные методы диагностики позволяют расширить наше понимание офтальмологических проявлений ТС, повышают качество диагностики, помогают выявлять патологические изменения на ранних этапах развития. При обнаружении гамартomu сетчатки можно принять за другие новообразования, такие как ретинобластома, меланома хориоидеи, друзы ДЗН или сетчатки, так как при начальных стадиях развития данных образований клиническая картина внешне может быть схожей. Представляем клинический случай пациентки с ТС, у которой при офтальмологическом осмотре ретинальная гамартома сетчатки правого глаза была расценена

офтальмологом детской поликлиники как друзы сетчатки, при этом диагноз ТС был установлен ребенку более 9 лет назад.

Клинический случай

Больная А., 19 лет, страдающая ТС, приглашена на консультативный прием к офтальмологу в рамках научно-исследовательской работы «Система мониторинга поражения органа зрения у больных с наследственными нейроокулокожными синдромами» (исследование одобрено заседанием локального этического комитета протокол № 64/2015). Из анамнеза: папулезные высыпания на лице в виде «бабочки» (аденома Прингла) у пациентки дебютировали с 3-го мес жизни с тенденцией к росту по мере взросления ребенка. Впервые ТС был диагностирован в 2007 г. (в возрасте 10 лет), когда впервые развился вторично-генерализованный тонико-клонический приступ. После консультации невролога по месту жительства проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, на основании которой визуализированы специфичные для ТС изменения мозга (множественные туберы, кальцинированные и некальцинированные). Девочка консультирована врачом-генетиком – диагноз подтвержден. В 2010 г. девочка впервые проконсультирована неврологом-эпилептологом неврологического центра Университетской клиники (НЦ УК), когда были даны рекомендации мультидисциплинарного наблюдения. Неоднократно пациентка проходила курсы стационарного лечения в неврологическом отделении городской детской больницы в связи с фармакорезистентным течением эпилепсии. При офтальмологическом осмотре в 2014 г. впервые выявлены «мелиновые волокна» сетчатки правого глаза, которые были расценены офтальмологом поликлиники как друзы ДЗН. В 2016 г. в рамках настоящей научной работы пациентка была приглашена к офтальмологу НЦ УК, где впервые на основании комплексного офтальмологического обследования выявлены множественные гамартомы сетчатки правого глаза.

При визуальном осмотре: состояние по соматическому статусу удовлетворительное, сознание ясное, общий фон настроения ровный, негрубое снижение интеллекта, речь фразовая, но с нарушением структуры речи и звукопроизношения. Кожные покровы бледно-розовые, ангиофиброма кожи на лице в виде «бабочки» (аденома Прингла). На коже спины по верхнему краю правой лопатки, передней поверхности правого предплечья, боковой поверхности правого бедра визуализируется более 5 крупных листовидных пятен депигментации молочно-белого цвета, пятна с четкими неровными контурами, варьируемых размеров от 1,0×2,0 до 3,0×6,0 см. Гиперпигментированные пятна на коже правого и левого бедра, на коже спины в области поясницы участки «шагреневой кожи» (мно-

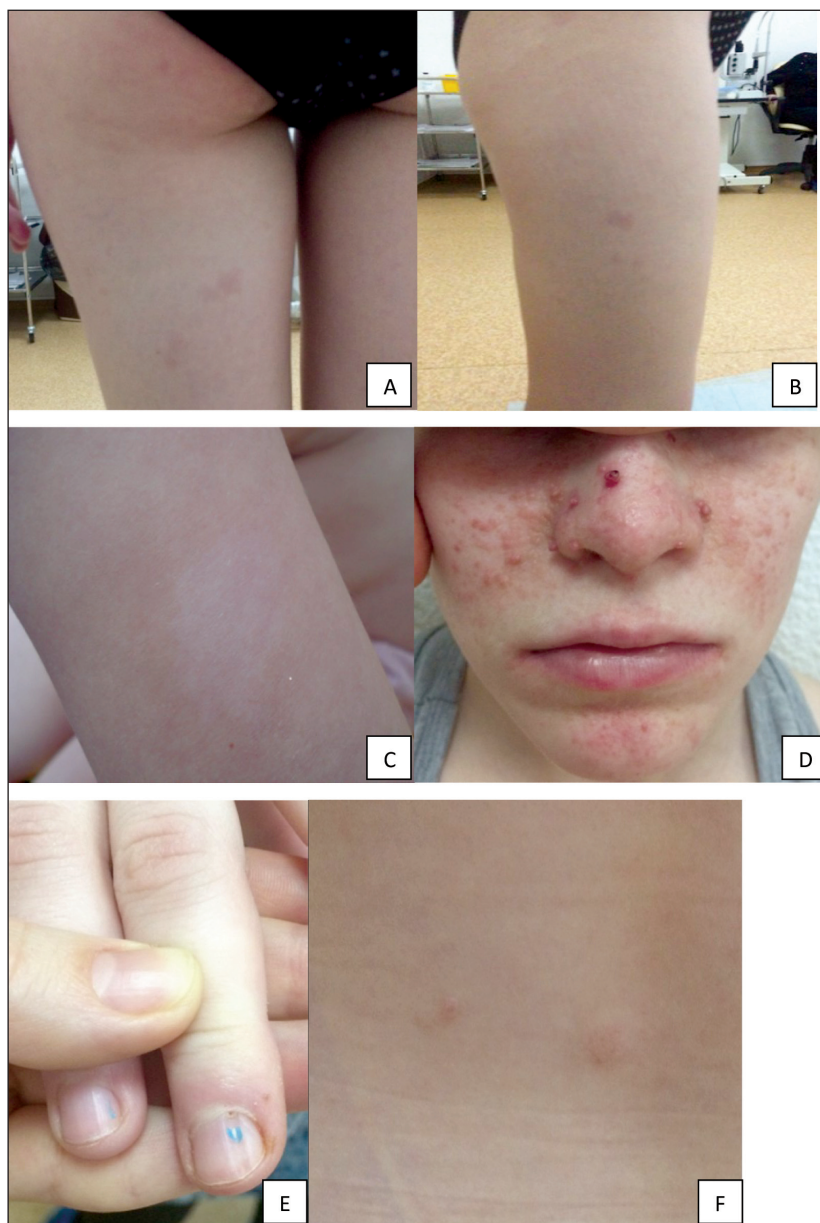


Рис. 1. Поражение кожи и ее придатков у пациентки, 19 лет, с туберозным склерозом: А, В – гиперпигментированные плоские пятна на коже правого и левого бедра, С – гипопигментированные пятна (гипомеланозные макулы) листовидной формы на коже правого предплечья, D – ангиофиброма лица в виде «крыльев бабочки» (аденома Прингла), Е – околоногтевая фиброма (опухоль Коенэна) среднего пальца правой руки, F – участок «шагреневой кожи» (множественные мелкие гамартомы) на спине в области поясницы

жественные с тенденцией к слиянию гамартомы кожи), околоногтевая фиброма (опухоль Коэнэна) среднего пальца правой руки (рис. 1).

Неврологический статус: в сознании, команды выполняет, контакту доступна. Глазные щели симметричные, движение глазных яблок в полном объеме, фотореакции живые, симметричные, нистагма нет. Носогубные складки – симметричные, язык по средней линии, мягкое небо подвижно, по средней линии. Бульбарных нарушений нет, негрубая диффузная мышечная гипотония. Мышечная сила сохранена. Сухожильные рефлексы с рук живые, без асимметрии, коленные оживлены, без асимметрии сторон. Чувствительность оце-

нить сложно из-за нарушения речи и снижения интеллекта у пациентки. Менингеальных знаков и симптомов натяжения нет. Тазовых нарушений нет.

На МРТ головного мозга визуализированы множественные субэпендимарные гамартомы, вдающиеся в просвет боковых желудочков. В лобных, теменных, затылочных и височных долях с обеих сторон, интрасубкортикально и перивентрикулярно определяются гиперинтенсивные по T2, во FLAIR-режиме и изогипоинтенсивные по T1 ВЧ участки неправильной формы, с нечеткими контурами, без признаков «масс-эффекта» и перифокальной инфильтративной реакции, раз-

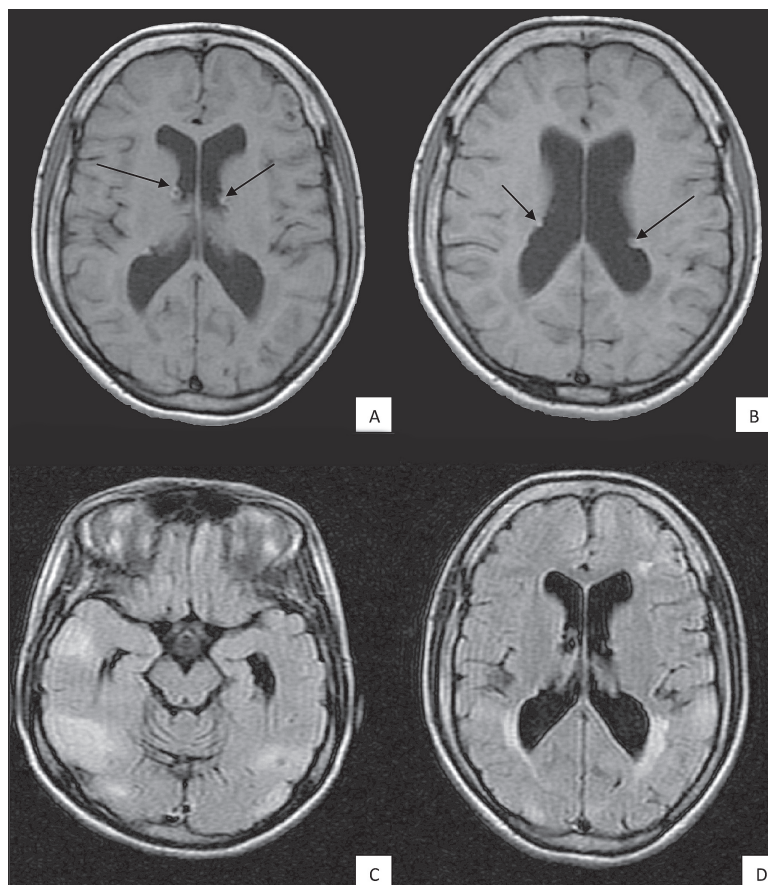


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки, 19 лет, с туберозным склерозом: А, В – субэпендимарные гамартомы. С, D – корковые и подкорковые туберы

мерами от 0,5 см до 2,5 см (корковые и подкорковые туберы). Умеренно выраженная внутренняя заместительная гидроцефалия (рис. 2).

Видеомониторинг электроэнцефалограммы: выраженные общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга. В состоянии пассивного бодрствования и сна зарегистрирован интревентрикулярный фокус эпилептиформной активности высокой мощности в лобной доле правого полушария головного мозга с вторичной генерализацией и увеличением мощности в состоянии фазы медленного сна (не менее 60–70 % записи).

Объективно передний отрезок обоих глаз без видимой патологии. Зрачок в центре, медиаментозно расширен до 6,0 мм. Хрусталик, стекловидное тело – прозрачные. Глазное дно левого глаза: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, сосудистый пучок в центре. Ход и калибр сосудов не изменен. В макулярной области и по крайней периферии без очагов. По всей окружности сетчатки отмечаются точечные очаги («пробитые коммостером») диспигментации (рис. 3).

Дополнительно проведена оптическая когерентная томография, на основании которой были подтверждены и дополнительно выявлены многочисленные гамартомы сетчатки правого глаза I и II типов, которые при офтальмоскопии практически не просматривались (рис. 4).

Клинический диагноз уточнен: туберозный склероз (болезнь Бурневилля – Прингла), спорадический случай непрерывно прогрессивный тип течения, мультисистемный характер поражения с поражением кожи (в виде множественных пятен депигментации на коже туловища и конечностей, участков «шагреновой кожи», ангиофибромы кожи лица), с поражением головного мозга (множественные субэпендимарные гамартомы, корковые и подкорковые туберы, симптоматическая полифокальная эпилепсия, поведенческие расстройства и когнитивные нарушения), с поражением органа зрения (точечные многочислен-

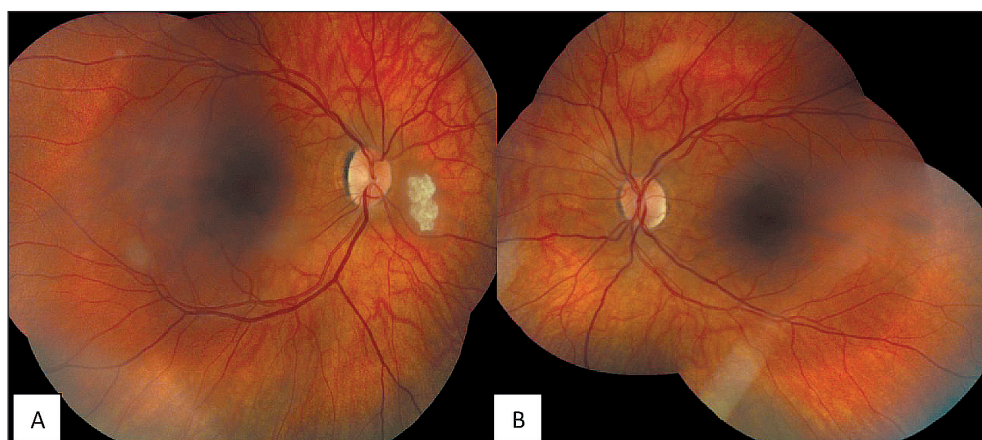


Рис. 3. Характерные для туберозного склероза изменения на глазном дне у пациентки, 19 лет: А – правый глаз; В – левый глаз

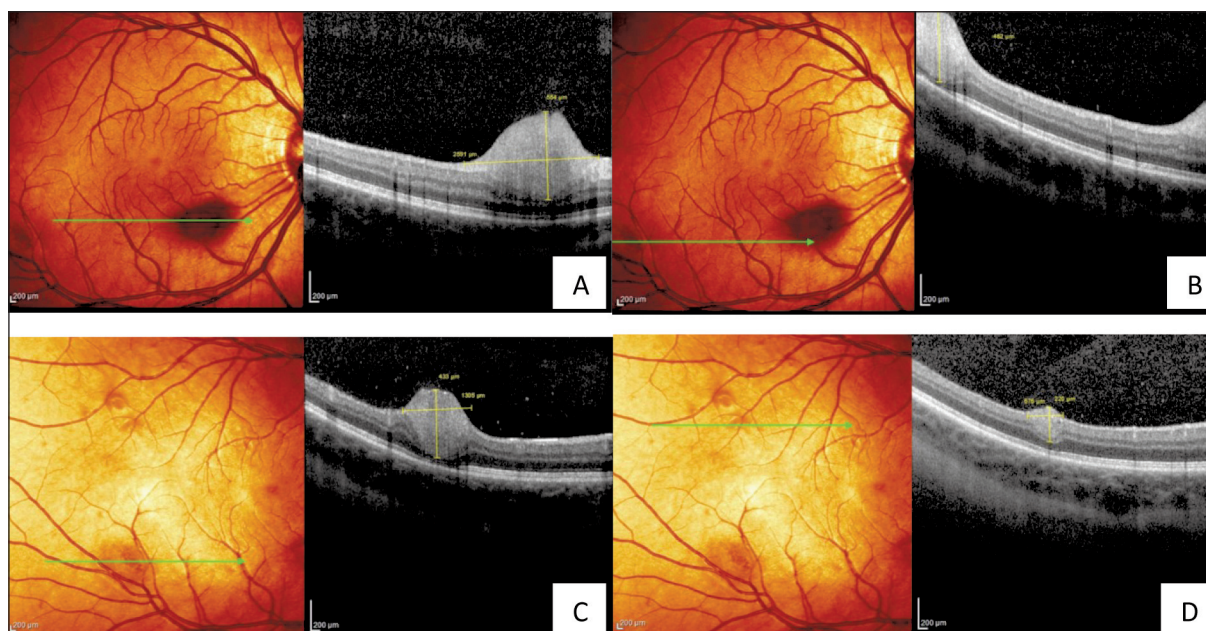


Рис. 4. Оптическая когерентная томография сетчатки правого глаза у пациентки, 19 лет, с туберозным склерозом: А, В, С, D – множественные, вариабельных размеров гамартомы (факомы) сетчатки

ные очаги депигментации пигментного эпителия сетчатки, многочисленные гамартомы сетчатки правого глаза I и II типа). Рекомендовано дообследование с целью исключить патологию со стороны почек, легких и сердца, молекулярно-генетическое обследование, от которого пациентка до настоящего времени воздерживается.

Таким образом, несмотря на то, что возможны изолированные поражения глаз, астроцитарная га-

мартома чаще всего является одним из проявлений ТС. Диагностика астроцитарной гамартомы требует поиска неврологических и кожных проявлений заболевания. Важно проводить дифференциальную диагностику гамартом с такими новообразованиями, как ретинобластома и друзы зрительного нерва или сетчатки, имеющие различный прогноз и тактику ведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф., Федотова О.Ф., Хиониди Я.Н. Астроцитарная гамартома сетчатки. Российская педиатрическая офтальмология. 2008; 2: 19–21.
2. Мякошина Е.Б. Астроцитарная гамартома сетчатки: два клинических случая, визуализация с помощью спектральной оптической когерентной томографии. Российская педиатрическая офтальмология. 2013; 1: 23–27.
3. Шнайдер Н.А., Максимова Ю.В., Максимов В.Н., Дмитренко Д.В., Шаповалова Е.А. Туберозный склероз (болезнь Бурневилля-Прингла): Учебное пособие для системы последилового образования врачей. Красноярск: Оперативная полиграфия, 2010. 112.

4. Шнайдер Н.А. Туберозный склероз: дефиниция, особенности клинического течения. Международный неврологический журнал. 2010. 2 (32): 5–13.
5. Дорофеева М.Ю. Туберозный склероз. М.: Практическая медицина, 2012. 19–29.
6. Ольшанская А.С., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Поражение органа зрения у больных с туберозным склерозом (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии. 2016; 11 (4): 27–32.
7. Ольшанская А.С., Артюхов И.П., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Козина Е.В., Донцева Е.А. Проблемы офтальмологического менеджмента туберозного склероза у женщин. Проблемы женского здоровья. 2016. 11 (4): 5–10.

Поступила 15.08.17
Принята в печать 2.10.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ольшанская Анна Сергеевна, аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). E-mail: Annaolsh@mail.ru. SPIN-код: 7118-3373.

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). E-mail: nataliashnyder@gmail.com. SPIN-код: 6517-0279.

Дмитренко Диана Викторовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). E-mail: mart2802@yandex.ru. SPIN-код: 9180-6623.

Трунева Ольга Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Клиника лазерной микрохирургии глаза (г. Красноярск, Россия). E-mail: olgaoft@yandex.ru

Козина Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии с курсом ПО им. проф. М.А. Дмитриева, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). E-mail: el.kozina@yandex.ru. SPIN-код: 7385-6337.

Ланин Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. проф. П.Г. Макарова (г. Красноярск, Россия). E-mail: Lansergejj@rambler.ru. SPIN-код: 5695-7857.

Ильенков Станислав Станиславович, главный врач, Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. проф. П.Г. Макарова (г. Красноярск, Россия). E-mail: oscularg.ru.

Дыхно Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). E-mail: onko@krasgma.ru. SPIN-код: 2505-2322.

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

DIFFERENTIATION OF RETINAL ASTROCYTIC HAMARTOMA FROM OTHER RETINAL NEOPLASMS: A CASE REPORT

**A.S. Olshanskaya¹, N.A. Shnyder¹, D.V. Dmitrienko¹, O.Yu.Truneva²,
E.V. Kozina¹, S.N. Lanin³, S.S. Ilyenkov³, Yu.A. Dykhno¹**

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia¹

1, Partizana Zheleznjaka Str., 660022-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: Annaolsh@mail.ru¹

Laser Eye Microsurgery Clinic, Krasnoyarsk, Russia³

18, Maerchaka Str., 660075-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: olgaoft@yandex.ru²

P.G. Makarov Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia³

1v, Nikitina Str., 660022-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: Lansergejj@rambler.ru³

Abstract

Astrocytic retinal hamartoma (phacoma, astrocytoma) is a benign tumor, formed through proliferation of glial astrocytes and blood vessels of the sensory part of the retina. For the first time, eye involvement in tuberous sclerosis (TS) was described by J. van der Hoeve, Dutch ophthalmologist in 1921. A characteristic glial tumor is still considered a classic manifestation of this disease, however, retinal astrocytoma can be observed in practically healthy young people or children. We present the case of a 19-year-old woman diagnosed with multiple retinal hamartomas in the right eye. In addition to ophthalmoscopy, we used the additional diagnostic methods to determine the form of hamartomas (calcined or uncalcined) and differentiate astrocytic retinal hamartoma from other tumors of the retina and choroid as well as to exclude pathological changes in the central nervous system.

Key words: tuberous sclerosis, Pringle-Bourneville disease, astrocytic retinal hamartoma, diagnosis.

REFERENCES

1. Brovina A.F., Fedotova O.F., Khionidi Ya.N. Astrocytic retinal hamartoma. Russian pediatric ophthalmology. 2008; 2: 19–21. [in Russian]
2. Myakoshina E.B. Retinal astrocytic hamartoma: two clinical cases, visualization with the help spectral optical coherent tomography. Russian Pediatric Ophthalmology. 2013; 1: 23–27. [in Russian]

3. Shnyder N.A., Maksimova Yu.V., Maksimov V.N., Dmitrenko D.V., Shapovalova E.A. Tuberous sclerosis (Pringle-Bourneville disease): A tutorial for doctors of postgraduate education. Krasnoyarsk, 2010. 112. [in Russian]

4. Shnyder N.A. Tuberous sclerosis: definition, peculiarities of clinical course. International neurological journal. 2010. 2 (32): 5–13. [in Russian]

5. Dorofeeva M.Y. Tuberous sclerosis. Moscow: Practical medicine, 2012. 19–29. [in Russian]

6. Ol'shanskaya A.S., Shnayder N.A., Dmitrenko D.V. Lesions of vision organ in patients with tuberous sclerosis (review of literature). Russian journal of pediatric neurology. 2016. 11 (4): 27–32. [in Russian]

7. Ol'shanskaya A.S., Artyukhov I.P., Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Kozina E.V., Doniceva E.A. Problems of ophtalmological managment of tuberous sclerosis in women. Problems of women's health. 2016. 11 (4): 5–10. [in Russian]

Received 15.08.17

Accepted 2.10.17

ABOUT THE AUTHORS

Anna S. Olshanskaya, MD, Postgraduate, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: Annaolsh@mail.ru. SPIN-code: 7118-3373.

Natalia A. Shnayder, MD, Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: nataliashnayder@gmail.com. SPIN-code: 6517-0279.

Diana V. Dmitrienko, MD, DSc, Associate Professor, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: mart2802@yandex.ru. SPIN-code: 9180-6623.

Olga Yu. Truneva, MD, PhD, Laser Eye Microsurgery Clinic (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: olgaoft@yandex.ru

Elena V. Kozina, MD, Professor, Head of the Ophthalmology Department, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: el.kozina@yandex.ru. SPIN-code: 7385-6337.

Segey N. Lanin, MD, PhD, P.G. Makarov Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: Lansergejj@rambler.ru. SPIN-code: 5695-7857.

Stanislav S. Ilyenkov, MD, Chief Physician, P.G. Makarov Krasnoyarsk Regional Ophthalmological Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: ocularc.ru.

Yury A. Dykhno, MD, Professor, Department of Oncology and Radiotherapy, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia). E-mail: onko@krasgma.ru. SPIN-code: 2505-2322.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Емельянова Г.С., Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Коломейцева А.А., Кузнецова А.А., Кузьминов А.Е., Феденко А.А. Перспективы использования бевацизумаба при НЭО. Клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 100–104. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-100-104.
For citation: Emelianova G.S., Orel N.F., Gorbunova V.A., Kolomeytseva A.A., Kuzminov A.E., Kuznetsova A.A., Fedenko A.A. Perspectives on use of bevacizumab in patients with neuroendocrine tumors. Case report. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 100–104. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-100-104.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕВАЦИЗУМАБА ПРИ НЭО. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Г.С. Емельянова¹, Н.Ф. Орел^{2,3}, В.А. Горбунова³, А.А. Коломейцева²,
А.А. Кузнецова², А.Е. Кузьминов², А.А. Феденко²**

ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия¹

127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. E-mail: docgalina@mail.ru¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия²

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23²

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Россия³

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1³

Аннотация

Диссеминированные высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) характеризуются слабой чувствительностью к химиотерапии, и для лечения этих больных в основном применяют биотерапию и таргетные препараты. Стандарты 2-й и последующих линий лечения до настоящего времени не разработаны. Таргетный препарат бевацизумаб из группы VEGFR блокаторов активно изучается при высокодифференцированных НЭО. Для высокодифференцированных НЭО показано, что повышение экспрессии VEGF связано с метастазированием и уменьшением выживаемости без прогрессирования.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, бевацизумаб.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, которые могут встречаться в любом органе. Наиболее часто поражается желудочно-кишечный тракт, на втором месте – бронхопульмональные карциномы. Заболеваемость НЭО ЖКТ и поджелудочной железы составляет 2–3 случая на 100 000 населения в год. За последние 20 лет в мире отмечен рост заболеваемости НЭО всех локализаций. Наиболее эффективным для этой группы больных является хирургическое лечение. Однако достаточно часто на момент установления диагноза выявляется диссеминированный процесс, что связано с различными симптомами, характерными для других заболеваний и затрудняющими своевременную диагностику. Выбор лекарственного лечения зависит от степени дифференцировки опухоли (высокодифференцированные НЭО – G1, G2 и низкодифференцированные – G3), а также от наличия какого-либо гормонального синдрома (карциноидный, АКТГ и др.). При гормонально активных опухолях показаны аналоги соматостатина

(октреотид и ланреотид), которые в определенных дозах также обладают антипролиферативным действием и используются в лечении высокодифференцированных НЭО.

Диссеминированные высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли характеризуются слабой чувствительностью к химиотерапии, и для лечения этих больных в основном применяют биотерапию (продолжительные аналоги соматостатина и α -интерфероны) и таргетные препараты (эверолимус при всех локализациях, сунитиниб при НЭО поджелудочной железы). Стандарты 2-й и последующих линий лечения до настоящего времени не разработаны. При низкодифференцированных нейроэндокринных опухолях методом выбора является цитотоксическая терапия, которая также используется при НЭО G2 (при Ki67 более 10 %) и при большой опухолевой нагрузке.

Таргетный препарат бевацизумаб из группы VEGFR блокаторов активно изучается при высокодифференцированных НЭО. Для высокодифференцированных НЭО показано, что повышение

экспрессии VEGF связано с метастазированием и уменьшением выживаемости без прогрессирования [1]. В некоторых исследованиях было показано, что использование комбинации с бевацизумабом увеличивает как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость, а также позволяет достичь длительной стабилизации процесса с контролем карциноидного синдрома [2–4].

Berruty et al. [5] применяли бевацизумаб при НЭО в комбинации с капецитабином (в метрономном режиме) и октреотидом. Частичный эффект достигнут у 17,8 % больных, медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,9 мес, общая выживаемость не достигнута. Отмечена хорошая переносимость. В другом исследовании Mitru et al. [6] изучали эффективность и переносимость бевацизумаба в комбинации с капецитабином у 49 больных высокодифференцированными НЭО ЖКТ (Ki67 <15 %), не получавших до этого химиотерапию. Бевацизумаб вводился в дозе 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед, капецитабин – 1000 мг/м² 2 раза в день, в 1–14-й дни, интервал 21 день, в течение 6–24 мес. Медиана ВБП составила 23,4 мес, ЧЭ – 18 %, стабилизация – 70 %, 2-летняя выживаемость без прогрессирования – 85 %. Профиль токсичности был благоприятным, из побочных явлений III–IV ст. отмечены: гипертония (31 %), диарея (14 %) и ладонно-подошвенный синдром (10 %). J. Yao et al. в рандомизированном исследовании изучали эффективность бевацизумаба в сочетании с октреотидом по сравнению с α -интерфероном в сочетании с октреотидом при НЭО. Частота объективных ответов у больных, получавших бевацизумаб, составила 18 %. При назначении интерферона объективных ответов получено не было, лучшая ВБП в течение 18 нед лечения в группе бевацизумаба составила 95 %, в группе интерферона – 68 % [4].

При постоянном оптимально подобранном лечении 5-летняя выживаемость при НЭО в странах Восточной Европы (без России) составляет 38 %, медиана выживаемости – 3,3 года, в странах Северной Европы 5-летняя выживаемость – 60 %, медиана выживаемости – 9,2 года [7]. В России такие данные отсутствуют.

Приводим пример длительного применения бевацизумаба в сочетании с аналогами соматостатина у больной с диссеминированной НЭО тонкой кишки с длительным анамнезом лекарственного лечения.

Клинический случай

Пациентка М., 59 лет, с 2004 г. наблюдалась по месту жительства по поводу объемного образования в правой доле печени, которое расценивалось как гемангиома. В январе 2007 г. по данным КТ отмечено значительное увеличение размеров опухоли, в связи с чем направлена для дообследования в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где для уточнения диагноза 05.06.2007 выполнена лапаротомия.

Интраоперационно выявлена опухоль в стенке тонкой кишки по брыжеечному краю, размерами 1,5×3 см, опухолевый узел в брыжейке тонкой кишки, диаметром до 5 см, а также в печени в проекции 5–8–7 сегментов – очаг размером до 15 см, в 3-м сегменте по диафрагмальной поверхности – до 1,5 см. Выполнена операция в объеме резекции подвздошной кишки, удаления очага в брыжейке тонкой кишки, правосторонней гемигепатэктомии, атипичной резекции 3-го сегмента печени. По результатам иммуногистохимического исследования установлен диагноз: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль, Ki67 – 12 % (в метастазах в печени Ki67 – 8 %) (G2) с умеренно позитивным статусом рецепторов соматостатина 2А типа. Больная находилась под динамическим наблюдением в течение 2 лет без признаков прогрессирования заболевания.

В июне 2009 г. стали определяться очаговые образования гиперэхогенной структуры в левой доле печени: в S4 – 0,6 и 0,9 см; в S4–3 – 2,9×2,2 см; в S3 – 1,0 см; в S2 – 0,9 и 0,8 см. Начата химиотерапия по схеме Араноза (Арабинопиранозилметилнитрозомочевина) – 500 мг/м² в 1–2-й день + Капецитабин – 2000 мг/м² в сутки, в 2–15-й день + аналоги соматостатина – 20 мг, 1 раз в 28 дней. С июля по сентябрь 2009 г. проведено 4 курса I линии полихимиотерапии (ПХТ) с положительной динамикой в рамках стабилизации. В связи с отсутствием препарата с октября 2009 г. пациентка получила 3 курса ПХТ по схеме XELOX (Араноза заменена на Оксалиплатин) со стабилизацией опухолевого процесса. Суммарно было проведено 7 курсов I линии ПХТ, после чего продолжена терапия аналогами соматостатина.

В апреле 2010 г. отмечено прогрессирование заболевания, по поводу чего пациентка получила 1 курс ПХТ по схеме Иринотекан + Темозоломид и 3 курса монокимиотерапии темозоломидом (в связи с токсичностью Иринотекан в дальнейшем не использовался), осложнившиеся тромбоцитопенией IV ст. После восстановления показателей крови с октября 2010 г., в течение 9 мес получала α -интерферон – 3 млн Ед 3 раза в нед, на фоне лечения аналогами соматостатина. Терапия интерфероном была завершена в июле 2011 г. в связи с неудовлетворительной переносимостью (астения III ст.). Проводилась терапия аналогами соматостатина по 30 мг 1 раз в 28 дней. В июле 2012 г. прогрессирование болезни – рост метастазов в печени (ВБП – 27 мес). С июля 2012 г. принимала эверолимус по 10 мг в день на фоне терапии аналогами соматостатина в дозе 30 мг. На 3-й нед приема развился стоматит II ст., лечение приостанавливалось на 1 нед. В дальнейшем продолжала прием эверолимуса по 10 мг через день. На фоне приема препарата в мае 2013 г. развился острый цистит, потребовавший госпитализации и приема антибиотиков. Прием эверолимуса был

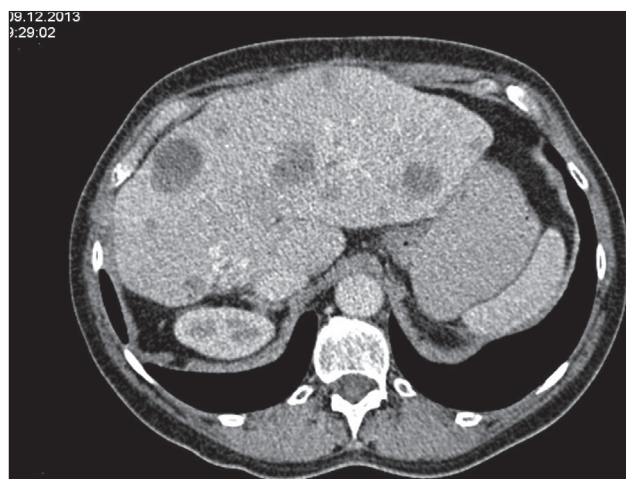


Рис. 1. КТ органов брюшной полости, декабрь 2013 г.

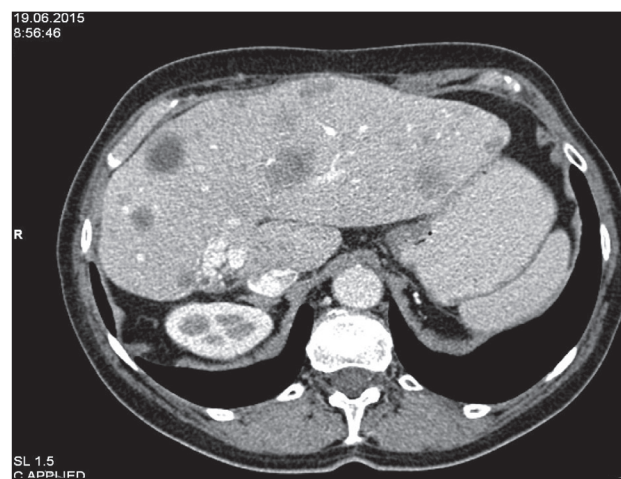


Рис. 2. КТ органов брюшной полости, июнь 2015 г.

приостановлен на 3 нед. Максимальный достигнутый эффект – стабилизация (ВБП – 17 мес).

В декабре 2013 г. по данным КТ органов брюшной полости зарегистрировано прогрессирование заболевания (рис. 1): множественные метастазы в обеих долях печени увеличились в размерах, так, наиболее крупные очаги: в S4 – с 2,8 см до 3,3 см в диаметре, на границе S2 и S4 – с 2,4 см до 3,0 см в диаметре, по передней поверхности S3 – с 1,7 см до 2,0 см. Другие множественные метастазы в печени также увеличились в размерах.

Отмечен рост уровня хромогранина А в крови до 84,2 Ед/л (ранее – 48,3 Ед/л, при норме до 18 Ед/л). Назначена IV линия лечения – темозоломид в метронном режиме по 100 мг ежедневно + бевацизумаб 7,5 мг/кг каждые 3 нед. Лечение переносила с явлениями тошноты I–II ст. После 5 мес лечения по данным УЗИ – положительная динамика в рамках стабилизации, в анализах крови – снижение уровня хромогранина А до 76,8 Ед/л. При обследовании в июне 2015 г. – признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявлено (рис. 2).

Стабилизация сохранялась в течение 22 мес до октября 2015 г., когда по данным КТ отмечен

рост очагов в печени. Назначена реиндукция I линии: Араноза – 500 мг/м², в 1–3-й день, внутривенно струйно; продолжены Бевацизумаб 7,5 мг/кг каждые 3 нед и аналоги соматостатина 40 мг 1 раз в 28 дней. Первый курс осложнился развитием тромбоцитопении IV ст., очередной курс ПХТ был отложен на 4 нед. Последующие 2–6-й курсы ПХТ проведены с редукцией дозы Аранозы на 25 % – до 375 мг/м². Лечение переносила с гематологической токсичностью I ст. (тромбоцитопения – I ст., анемия – I ст.). При контрольном обследовании после 3-го и 6-го курсов ПХТ – стабилизация опухолевого процесса. С мая 2016 г. по настоящее время проводится поддерживающая терапия бевацизумабом 7,5 мг/кг и аналогами соматостатина в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней (ВБП – 18 мес).

Заключение

Бевацизумаб в настоящее время не входит в рекомендации по лечению НЭО. Необходимость выбора оптимальных комбинаций, которые могут использоваться при всех локализациях высокодифференцированных НЭО, делает актуальным проведение дальнейших клинических исследований по изучению бевацизумаба в лечении этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang J., Jia Z., Li Q., Wang L., Rashid A., Zhu Z., Evans D.B., Vauthey J.N., Xie K., Yao J.C. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2007 Apr 15; 109 (8): 14708–86.
2. Koumariou A., Kaltsas G. Bevacizumab Plus Temozolomide: A Novel Treatment Option for Advanced Neuroendocrine Tumors? *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1; 31 (7): 975–6. doi: 10.1200/JCO.2012.45.7523.
3. Chan J.A., Stuart K., Earle C.C., Clark J.W., Bhargava P., Miksad R., Blaszkowsky L., Enzinger P.C., Meyerhardt J.A., Zheng H., Fuchs C.S., Kulke M.H. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20; 30 (24): 2963–8. doi: 10.1200/JCO.2011.40.3147.
4. Yao J.C., Phan A., Hoff P.M., Chen H.X., Charnsangavej C., Yeung S.C., Hess K., Ng C., Abbruzzese J.L., Ajani J.A. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated

interferon alpha-2b. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10; 26 (8): 1316–23. doi: 10.1200/JCO.2007.13.6374.

5. Berruti A., Fazio N., Ferrero A., Brizzi M.P., Volante M., Nobili E., Tozzi L., Bodei L., Torta M., D'Avolio A., Priola A.M., Birosco N., Amoroso V., Biasco G., Papotti M., Dogliotti L. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the xelbevoct study. *BMC Cancer*. 2014 Mar 14; 14: 184. doi: 10.1186/1471-2407-14-184.

6. Mitry E., Walter T., Baudin E., Kurtz J.E., Ruszniewski P., Dominguez-Tinajero S., Bengrine-Lefevre L., Cadiot G., Dromain C., Farace F., Rougier P., Ducreux M. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) – a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014 Dec; 50 (18): 3107–15. doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.001.

7. Abstracts of the 13th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. 2016 March 9–11; Barcelona, Spain.

Поступила 25.07.17
Принята в печать 7.09.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Емельянова Галина Сергеевна, ассистент кафедры онкологии ФПДО, ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: docgalina@mail.ru. SPIN-код: 7407-1472.

Орел Надежда Фёдоровна, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9394-7931.

Горбунова Вера Андреевна, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). AuthorID: 140308.

Коломейцева Алина Андреевна, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1893-8316.

Кузнецова Анна Алексеевна, аспирант отделения химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Кузьминов Александр Евгеньевич, научный сотрудник отделения клинических биотехнологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

Феденко Александр Александрович, заведующий отделением химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9487-7668.

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

PERSPECTIVES ON USE OF BEVACIZUMAB IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS. CASE REPORT

**G.S. Emelianova¹, N.F. Orel^{2,3}, V.A. Gorbunova², A.A. Kolomeytseva²,
A.A. Kuznetsova², A.E. Kuzminov², A.A. Fedenko²**

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia¹
20, p. 1, Delegatskaya St., 127473-Moscow, Russia. E-mail: docgalina@mail.ru¹
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia²
23, Kashirskoskoe highway, 115478-Moscow, Russia²
Russian Medical Academy of Continued Professional Education, Moscow, Russia³
2/1, Barricadnaya, 125993-Moscow, Russia³

Abstract

Advanced well differentiated neuroendocrine tumors (NET) have poor sensitivity to chemotherapy. Biotherapy and targeted therapy are the main treatment options for these patients. Approaches to the 2nd and subsequent lines of treatment have not been developed to date. VEGFR blocker bevacizumab is actively studied in well differentiated NET. For well differentiated NET, it has been shown that an increase in VEGF expression is associated with metastasis and decrease in progression-free survival.

Key words: neuroendocrine tumors, bevacizumab.

REFERENCES

1. Zhang J., Jia Z., Li Q., Wang L., Rashid A., Zhu Z., Evans D.B., Vauthey J.N., Xie K., Yao J.C. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2007 Apr 15; 109 (8): 14708–86.
2. Koumarianou A., Kaltsas G. Bevacizumab Plus Temozolomide: A Novel Treatment Option for Advanced Neuroendocrine Tumors? *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1; 31 (7): 975–6. doi: 10.1200/JCO.2012.45.7523.
3. Chan J.A., Stuart K., Earle C.C., Clark J.W., Bhargava P., Miksad R., Blaszkowsky L., Enzinger P.C., Meyerhardt J.A., Zheng H., Fuchs C.S., Kulke M.H. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20; 30 (24): 2963–8. doi: 10.1200/JCO.2011.40.3147.
4. Yao J.C., Phan A., Hoff P.M., Chen H.X., Charnsangavej C., Yung S.C., Hess K., Ng C., Abbruzzese J.L., Ajani J.A. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10; 26 (8): 1316–23. doi: 10.1200/JCO.2007.13.6374.
5. Berruti A., Fazio N., Ferrero A., Brizzi M.P., Volante M., Nobili E., Tozzi L., Bodei L., Torta M., D'Avolio A., Priola A.M., Birocco N., Amoroso V., Biasco G., Papotti M., Dogliotti L. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the xelbevoct study. *BMC Cancer*. 2014 Mar 14; 14: 184. doi: 10.1186/1471-2407-14-184.
6. Mitry E., Walter T., Baudin E., Kurtz J.E., Ruszniewski P., Dominguez-Tinajero S., Bengrine-Lefevre L., Cadiot G., Dromain C., Farace F., Rougier P., Ducreux M. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) – a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014 Dec; 50 (18): 3107–15. doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.001.
7. Abstracts of the 13th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. 2016 March 9–11; Barcelona, Spain.

Received 25.07.17

Accepted 7.09.17

ABOUT THE AUTHORS

Galina S. Emelyanova, Lecturer, Department of Oncology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). E-mail: docgalina@mail.ru. SPIN-code: 7407-1472.

Nadezhda F. Orel, MD, Leading Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Cancer Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia). SPIN-code: 9304-7931.

Vera A. Gorbunova, MD, Leading Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Cancer Center (Moscow, Russia). AuthorID: 1403082.

Alina A. Kolomeitseva, MD, Leading Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Cancer Center (Moscow, Russia). SPIN-code: 1893-8316.

Anna A. Kuznetsova, MD, postgraduate, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Cancer Center (Moscow, Russia).

Andrey E. Kuzminov, Researcher, Department of Clinical Biotechnologies, N.N. Blokhin National Medical Cancer Center (Moscow, Russia).

Alexandr A. Fedenko, MD, Head of Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Cancer Center (Moscow, Russia). SPIN-code: 9487-7668.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Для цитирования: Шефер Н.А., Круглов В.Г., Кондауров А.Г., Ена И.И. Случай одномоментной операции при лейомиосаркоме забрюшинного пространства и солитарном метастазе в легкое. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6):105–107. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-105-107.

For citation: Shefer N.A., Kruglov V.G., Kondaurov A.G., Ena I.I. Simultaneous operations for retroperitoneal leiomyosarcoma and solitary pulmonary metastases: a case report. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 105–107. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-105-107.

СЛУЧАЙ ОДНОМОМЕНТНОЙ ОПЕРАЦИИ ПРИ ЛЕЙОМИОСАРКОМЕ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА И СОЛИТАРНОМ МЕТАСТАЗЕ В ЛЕГКОЕ

Н.А. Шефер, В.Г. Круглов, А.Г. Кондауров, И.И. Ена

ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия
634009, г. Томск, пр. Ленина, 115. E-mail: schefer@front.ru

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение пациентки 67 лет с лейомиосаркомой забрюшинного пространства и солитарным метастазом в легкое, которой выполнено хирургическое вмешательство в объеме расширенной нижней лобэктомии слева и комбинированной экстирпации опухоли забрюшинного пространства. Одновременный характер операции способствовал быстрой реабилитации пациентки и сократил сроки госпитализации. Данное наблюдение демонстрирует обоснованность и эффективность применения вмешательств у подобных пациентов, а удаление метастазов лейомиосарком в легкие необходимо рассматривать как неотъемлемый компонент комплексного лечения, что позволяет добиться 5-летней выживаемости у 32 % больных.

Ключевые слова: лейомиосаркома забрюшинного пространства, солитарный метастаз в легкое, оперативное лечение.

В структуре онкологической заболеваемости частота сарком мягких тканей составляет не более 1 % от общего числа злокачественных новообразований, из них до 15 % локализуются в забрюшинном пространстве (ЗП) [1–3]. Среди всех мягкотканых сарком лейомиосаркома является одним из часто встречающихся гистологических подтипов, составляя 10–20 % [4, 5]. Медленный рост подобных новообразований и анатомическая особенность ЗП обуславливает первичное выявление опухолей значительных размеров, зачастую с вовлечением соседних органов. Не менее важной особенностью лейомиосарком является их раннее гематогенное метастазирование, причем до 80 % случаев – в легкие [6, 7]. Совершенствование хирургической техники способствовало расширению показаний к оперативным вмешательствам по поводу опухолей ЗП, однако сохраняется сдержанный подход к хирургическому лечению легочных метастазов, в связи с чем частота операций по поводу метастазов в легких не превышает 2,5–4 %, а случаи одномоментных вмешательств с удалением первичной и метастатической опухолей встречаются единично [6, 8].

Нами представлен случай одновременной радикальной операции у пациентки с забрюшинной

лейомиосаркомой и солитарным метастазом в легкое.

Пациентка В., 67 лет, поступила в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» 29.10.16 с жалобами на увеличение живота, боли спастического характера в проекции гипогастрии.

Из анамнеза известно, что описанные симптомы начала отмечать около года назад. В мае 2016 г. боли усилились, возникали преимущественно после еды, купировались приемом спазмолитиков. В октябре 2016 г. обратилась в поликлинику по месту жительства, где заподозрено новообразование ЗП. Для уточнения диагноза пациентка была направлена на консультацию к онкологу.

При объективном осмотре: пациентка правильного телосложения, удовлетворительного питания. Живот увеличен в размерах, неправильной округлой формы с некоторой асимметрией левой половины, болезненный при пальпации в гипогастрии, где определяется плотное, плохо смещаемое образование, до 20 см в диаметре.

При КТ органов брюшной полости определяется объемное новообразование, кистозно-солидного строения, округлой формы, размером 180×160 мм, предположительно исходящее из ЗП (рис. 1). При

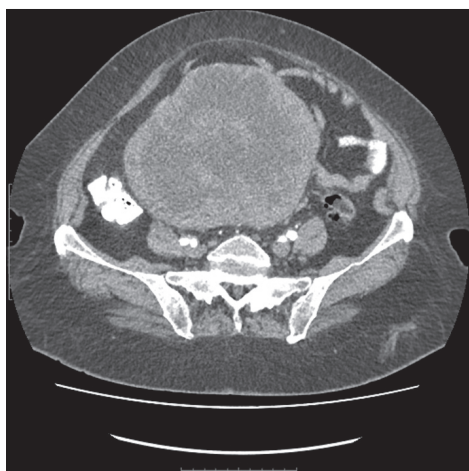


Рис. 1. КТ органов брюшной полости. Новообразование больших размеров, исходящее из забрюшинного пространства

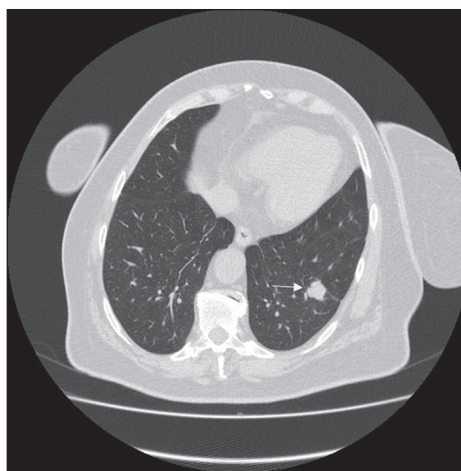


Рис. 2. КТ органов грудной клетки. Новообразование в нижней доле левого легкого (указано стрелкой)

фибροколоноскопии: на расстоянии 60 см от ануса определяется сдавление просвета толстой кишки извне, осмотренная слизистая не изменена. При рентгенографии органов грудной клетки в нижней доле левого легкого выявлено новообразование до 20 мм в диаметре. При КТ органов грудной клетки в S9 левого легкого, на границе плацовой и центральной зоны определяется мягкотканное округлое новообразование, до 22 мм в диаметре, активно накапливающее контраст (рис. 2). По данным фибробронхоскопии патологии со стороны дыхательных путей не выявлено. В условиях онкологического отделения под УЗ-навигацией выполнена биопсия опухоли. Иммуногистохимическое исследование: лейомиосаркома высокой степени дифференцировки.

По результатам обследования был сформулирован следующий диагноз: Лейомиосаркома забрюшинного пространства с солитарным метастазом в нижнюю долю левого легкого IV ст. (T2bNxM1G1). Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь II степени, риск 4.

После консилиума онкологов, торакального хирурга, химиотерапевта, пациентке было предложено оперативное лечение в объеме нижней лобэктомии слева и экстирпация опухоли ЗП.

После предоперационной подготовки, 06.11.16 выполнено оперативное вмешательство в запланированном объеме. Первым этапом выполнена боковая мини-торакотомия слева, разрезом до 7 см. При ревизии в центре нижней доли легкого выявлена опухоль до 22 мм. Выполнена тонкоигольная биопсия с гистологическим экспресс-исследованием, при котором диагностирована злокачественная опухоль веретеновидной-клеточного строения. Выполнена расширенная нижняя лобэктомия с медиастиальной лимфаденэктомией в объеме D2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю. Результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2015; 3: 51–54.

Макропрепарат: на разрезе опухоль серого цвета, без четких границ, с признаками инвазии в прилежащие сосуды. Медиастинальные лимфоузлы до 5 мм в диаметре без признаков метастатического поражения. На втором этапе оперативного вмешательства выполнена лапаротомия. При ревизии в брюшной полости определяется опухоль до 20 см в диаметре, округлой неправильной формы, исходящая из ЗП с признаками инвазии в дно мочевого пузыря и участок тонкой кишки. Признаков диссеминации по брюшине и инвазии в магистральные сосуды, увеличенных групп лимфоузлов не выявлено. Выполнена комбинированная экстирпация опухоли с резекцией дна мочевого пузыря и тонкой кишки. Продолжительность оперативного вмешательства составила 270 мин. Объем интраоперационной кровопотери – 400 мл.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка активизирована на 2-е сут, выписана из стационара на 12-е сут. При иммуногистохимическом исследовании опухоли легкого подтвержден метастаз лейомиосаркомы.

Хирургический метод является «золотым» стандартом в лечении сарком ЗП [1, 2]. Рядом исследований подтверждена высокая эффективность оперативного лечения метастазов сарком в легкие. Так, после удаления солитарного метастаза 3-летняя выживаемость больных достигает 45 %, 5-летняя – до 32 %, что позволяет рассматривать оперативные вмешательства по поводу метастазов в легкие в качестве одного из компонентов комбинированного лечения забрюшинных сарком [6, 8]. Применение одномоментных хирургических технологий является методом выбора и дает определенное медико-экономическое преимущество перед последовательно выполненными оперативными вмешательствами.

2. Щепотин И.Б., Лукашенко А.В., Васильев О.В., Розумий Д.А., Приймак В.В., Жуков Ю.А. Органосохраняющие операции в лечении забрюшинных опухолей. Онкохирургия. 2010; 2 (2): 54–58.

3. Clark M.A., Fisher C., Judson I., Thomas J.M. Soft tissue sarcomas in adults. N Engl J Med. 2005; 7: 701–711.

4. Stiller C.A., Trama A., Serraino D. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (3): 684–95. doi: 10.1016/j.canep.2014.09.009.

5. Weiss S.W., Goldblum J.R. Leiomyosarcoma. In: Goldblum J.R., Weiss S.W., Folpe A.L. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 6th ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia. 2014; 549–568.

6. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Паршин В.Д. Метастатические опухоли легких. М., 2009. 160.

7. Nicolas M.M., Tamboli P., Gomez J.A., Czerniak B.A. Pleomorphic and dedifferentiated leiomyosarcoma: clinicopathologic and immuno-

histochemical study of 41 cases. *Hum. Pathol*. 2010; 41: 663–71. doi: 10.1016/j.humpath.2009.10.005.

8. Аллавердиев А.К., Лактионов К.К., Давыдов М.М., Ахмедов Б.Б., Полоцкий Б.Е., Давыдов М.И. Выбор хирургического доступа в лечении легочных метастазов сарком. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2011; 2: 35–39.

Поступила 27.02.17

Принята в печать 20.09.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шефер Николай Анатольевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического отделения, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). E-mail: schefer@front.ru. SPIN-код: 3662-7399.

Круглов Владимир Геннадиевич, врач-онколог онкологического отделения, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). E-mail: Krugloff@sibmail.com.

Кондауров Антон Георгиевич, анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). E-mail: toni.kondaurov@mail.ru.

Ена Игорь Иванович, заведующий онкологическим отделением ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). E-mail: i.i.ena@tomonco.tu.

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

OPERATIONS FOR RETROPERITONEAL LEIOMYOSARCOMA AND SOLITARY PULMONARY METASTASES: A CASE REPORT

N.A. Shefer, V.G. Kruglov, A.G. Kondaurov, I.I. Ena

Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia
115, Lenina Prospect, 634009-Tomsk. E-mail: schefer@front.ru

Abstract

We present the case of a 67-year-old patient diagnosed with retroperitoneal leiomyosarcoma and solitary pulmonary metastasis. The patient underwent left lower lobectomy and retroperitoneal tumor extirpation simultaneously. This surgery resulted in good outcomes and significant shortening of the hospital stay. This case demonstrates the benefits of simultaneous surgeries for patients with retroperitoneal leiomyosarcoma and solitary pulmonary metastasis, providing the 5-year survival of 32 %.

Key words: retroperitoneal leiomyosarcoma, lung solitary metastasis, surgery treatment.

REFERENCES

1. Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Y., Volkov M.Y. Surgical treatment outcomes of non-organic retroperitoneal tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 3: 51–54. [in Russian]

2. Schepotin I.B., Lukashenko A.V., Vasiliev O.V., Rozum D.A., Priymak V.V., Zhukov Y.A. Organ-operation in the treatment of retroperitoneal tumors. *Oncosurgery*. 2010; 2 (2): 54–58. [in Russian]

3. Clark M.A., Fisher C., Judson I., Thomas J.M. Soft tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. 2005; 7: 701–711.

4. Stiller C.A., Trama A., Serraino D. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (3): 684–95. doi: 10.1016/j.canep.2014.09.009.

5. Weiss S.W., Goldblum J.R. Leiomyosarcoma. In: Goldblum J.R., Weiss S.W., Folpe A.L. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 6th ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia. 2014; 549–568.

6. Chissov V.I., Trachtenberg A.K., Pikin O.V., Parshin V.D. Metastatic lung tumors. Moscow; 2009. 160. [in Russian]

7. Stiller C.A., Trama A., Serraino D. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013; 49 (3): 684–95. doi: 10.1016/j.canep.2014.09.009.

8. Allahverdiyev A.K., Laktionov K.K., Davydov M.M., Akhmedov B.B., Polotsk B.E., Davidov M.I. Selection of surgical approach in the treatment of pulmonary metastases. *Sarcoma Bones, Soft Tissues and Skin Tumors*. 2011; 2: 35–39. [in Russian]

ABOUT THE AUTHORS

Nikolay A. Shefer, MD, PhD, Physician, Surgery Department, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). E-mail: schefer@front.ru. SPIN-code: 3662-7399.

Vladimir G. Kruglov, MD, Physician, Surgery Department, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). E-mail: Krugloff@sibmail.com.

Anton G. Kondaurov, MD, Physician, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). E-mail: toni.kondaurov@mail.ru.

Igor I. Ena, MD, Head of Surgery Department, Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia). E-mail: i.i.ena@tomonco.tu.

ПРОФЕССОРУ АЛЕКСАНДРУ ФЁДОРОВИЧУ ЛАЗАРЕВУ – 70 ЛЕТ



Известный российский онколог и организатор здравоохранения, доктор медицинских наук, профессор Александр Фёдорович Лазарев родился 21 августа 1947 г.

В 1975 г. А.Ф. Лазарев с отличием окончил Алтайский государственный медицинский институт и приступал к работе в Алтайском краевом онкологическом диспансере. Он принимал активное участие в строительстве нового стационарного корпуса диспансера, занимался хирургической практикой. А.Ф. Лазарев внедрял в практику методики жесткой эндоскопии трахеи, бронхов, пищевода; операции по поводу радикального удаления опухолей пищевода.

В 1982 г. после защиты кандидатской диссертации на тему «Факторы прогноза при комбинированном лечении рака грудного отдела пищевода» А.Ф. Лазарев был назначен главным врачом Барнаульского городского онкологического диспансера, где он активно занимался не только становлением онкологической службы, но и развитием материально-технической базы. За время его руководства была построена и введена в эксплуатацию пристройка к стационару, позволившая увеличить коечную мощность и объём оперативных вмешательств в 2,5 раза. По его инициативе были организованы постоянно действующие семинары по обучению врачей и средних медицинских работников общей лечебной сети, оптимизирована работа смотровых кабинетов, организованы кабинеты онкологов в каждом ЛПУ. В 1991 г. А.Ф. Лазарев защитил докторскую диссертацию на тему «Оптимизация методов хирургического и

лекарственного лечения рака желудка» в МНИОИ им. П.А. Герцена (г. Москва). В продолжение развития научного направления по факторному анализу, но уже с целью профилактики рака он создал на базе Барнаульского онкологического диспансера отдел медицинской информатики.

Долгие годы А.Ф. Лазарев занимается преподавательской деятельностью, в 2001 г. он был избран на должность заведующего кафедрой онкологии Алтайского государственного медицинского университета.

В 1994 г. А.Ф. Лазарев был назначен директором краевого научно-практического объединения «Алтайский онкологический центр». С 2001 г. и по настоящее время профессор А.Ф. Лазарев – главный врач краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой онкологический диспансер». Под его руководством в 2010 г. была построена поликлиника Алтайского краевого онкологического центра «Надежда». В ближайших планах завершение строительства хирургического корпуса и ПЭТ-центра. По своей мощности, насыщению современной техникой, владению новейшими технологиями Алтайский краевой онкологический диспансер является одним из лучших в России.

Профессор А.Ф. Лазарев является автором более 450 работ в отечественной и зарубежной печати, в том числе 34 монографий, сборников и методических рекомендаций, он имеет 22 патента и авторских свидетельства. Под его руководством защищено более 100 кандидатских и докторских диссертаций. За научные достижения профессор

А.Ф. Лазарев семь раз являлся лауреатом Премии губернатора Алтайского края в области науки и техники (1999, 2001, 2003, 2008, 2011, 2013, 2016 гг.).

Одним из приоритетных направлений научной деятельности профессора А.Ф. Лазарева является эпидемиология злокачественных новообразований в Алтайском крае. При его активном участии проведены широкомасштабные и лечебные мероприятия по борьбе с последствиями деятельности Семипалатинского ядерного полигона, установлены особенности заболеваемости, получены достоверные сведения о воздействии фактора ионизирующего излучения на заболеваемость злокачественными новообразованиями. А.Ф. Лазарев занимается развитием научно-практического направления по профилактике злокачественных новообразований. Созданное им отделение профилактики и индивидуального прогнозирования злокачественных новообразований является уникальным в России и не имеет аналогов за рубежом. Профессор А.Ф. Лазарев является одним из руководителей российско-американского исследования по изучению уникальной методики доклинической и ран-

ней диагностики рака с помощью иммуносигнатур, которое дало первые положительные результаты.

В 2001 г. А.Ф. Лазарев был избран первым президентом Ассоциации онкологов Сибири, в 2002 г. – членом президиума правления Всероссийской ассоциации онкологов. В течение многих лет он является председателем Алтайского краевого противоракового общества.

За успехи в научной и практической деятельности А.Ф. Лазарев в 1989 г. награжден значком «Отличник здравоохранения СССР», в 1995 г. ему присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации»; в 1997 г. А.Ф. Лазарев удостоен звания «Почетный гражданин города Барнаула»; в 2001 г. награжден орденом Почёта, в 2013 г. – орденом Дружбы Российской Федерации. В 2007 г. имя Александра Фёдоровича Лазарева было внесено в энциклопедию «Лучшие люди России». В 2017 г. профессору А.Ф. Лазареву присвоено звание «Заслуженный деятель науки и техники».

А.Ф. Лазарев постоянно занимается общественной работой, с 1982 г. он является депутатом Краевого Законодательного собрания, возглавляя с 2004 г. комитет по здравоохранению и науке.

Редакция «Сибирского онкологического журнала» от всей души поздравляет Александра Федоровича с юбилеем и желает ему крепкого здоровья, больших творческих успехов, счастья и долгих лет активной интересной жизни.

СОДЕРЖАНИЕ

«СИБИРСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА»

ЗА 2017 ГОД

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. № 3. С. 5–11.
2. Алексеева Г.Н., Кику П.Ф., Морев В.Г., Гурина Л.И., Волков М.В., Юдин С.В. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком почки и мочевого пузыря в Приморском крае. № 1. С. 5–13.
3. 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. № 3. С. 12–19.
4. Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Полищук Т.В., Пикалова Л.В. Выживаемость больных раком легкого на территории Томской области (2004–2013 гг.). № 4. С. 5–10.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

5. Авдеев С.В., Афанасьев С.Г., Фальтин В.В., Шалыгина К.В., Гердт Л.В. Стресс-ответ при радикальных операциях по поводу рака желудка. № 6. С. 25–30.
6. Агинова В.В., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Ключникова И.А. Рациональные подходы к терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, у онкологических больных. № 5. С. 12–17.
7. Барышев А.Г., Порханов В.А., Попов А.Ю., Лищенко А.Н., Хачатурьян Н.В., Валякис Д.А., Бодня М.В. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции и характеристик опухолевого процесса. № 1. С. 23–31.
8. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И., Антипина С.Л. Возможности диффузионно-взвешенной МРТ в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга. № 3. С. 19–26.
9. Бычков В.А., Бондарь Л.Н., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Характер течения плоскоклеточных карцином головы и шеи в зависимости от морфологических особенностей исходной опухоли. № 2. С. 20–26.
10. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Агинова В.В., Ключникова И.А., Дьякова С.А., Дмитриева А.И., Калинин Т.А. Таксономическая структура бактериальных инфекций мочевых путей у онкологических больных. № 6. С. 5–10.
11. Дорошенко А.В., Слонимская Е.М., Старцева Ж.А., Лисин В.А., Гарбуков Е.Ю., Тарабановская Н.А., Кокорина Ю.Л., Литвяков Н.В. Десятилетние результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. № 6. С. 11–17.
12. Жук Е.Г., Косенко И.А. Критерии метастатического поражения лимфатических узлов при раке шейки матки по данным магнитно-резонансной томографии. № 1. С. 14–22.
13. Косых Н.Э., Еременко А.В., Савин С.З. Оценка факторов прогноза у больных с диссеминированным раком предстательной железы с учетом объема метастатического поражения скелета. № 1. С. 39–44.
14. Котив Х.Б., Городнова Т.В., Иванцов А.О., Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Манихас Г.М., Лисянская А.С., Саломатов Р.П.,

Шушания М.С., Бороденко М.В., Роман Л.Д., Михайлюк Г.И., Михеева О.Н., Григорьева Т.Г., Берлев И.В., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Клинико-морфологические особенности наследственного рака яичника. № 6. С. 31–39.

15. Максимов М.О., Тузилов С.А., Стрижаков Г.Н., Родионов Е.О. Результаты лечения проксимального рака желудка в зависимости от объема хирургического вмешательства. № 5. С. 5–11.

16. Максимов М.О., Тузилов С.А., Стрижаков Г.Н., Родионов Е.О., Миллер С.В. Выбор хирургической тактики при проксимальном местнораспространенном раке желудка на основе пигментной лимфографии. № 2. С. 13–19.

17. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Использование ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 (палбоциклиб) в терапии гормон-зависимого метастатического рака молочной железы. Анализ затрат – последствия. № 4. С. 19–25.

18. Раджапова М.У., Гулидов И.А., Севрюков Ф.Е., Гордон К.Б., Семенов А.В. Краткосрочные результаты химиолучевой терапии больных раком слизистой оболочки ротоглотки с использованием ускоренного гипофракционирования дозы облучения. № 6. С. 18–24.

19. Ракина Ю.Ю., Завьялова М.В., Крахмаль Н.В., Кошель А.П., Афанасьев С.Г., Вторушин С.В. Морфологические и экспрессионные особенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. № 4. С. 26–31.

20. Рябова А.И., Новиков В.А., Грибова О.В., Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Боберь Е.Е. Адъювантная химиолучевая терапия на фоне локальной гипертермии в комбинированном лечении первичных глиобластом: предварительные результаты. № 1. С. 32–38.

21. Силантьева Н.К., Петросян А.П., Шавладзе З.Н., Усачева А.Ю., Рагулин Ю.А., Усачев В.С. Одиночные очаги и образования легких: эффективность динамической КТ при дифференциальной диагностике. № 5. С. 18–26.

22. Солодкий В.А., Панышин Г.А., Харченко Н.В., Цаллагова З.С., Милоков С.М., Измайлов Т.Р. Оценка влияния различных параметров радиотерапии на результаты лечения инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности WHO GRADE II. № 4. С. 11–18.

23. Шарабура Т.М., Важенин А.В., Гузь А.О., Захаров А.С., Ложкова А.А., Давыдова О.Н., Пименова М.М., Збицкая М.А. Обеспечение локо-регионарного контроля при комбинированном лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. № 2. С. 5–12.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

24. Бабышкина Н.Н., Вторушин С.В., Дронова Т.А., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Цыганов М.М., Паталяк С.В., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В. Роль рецептора трансформирующего фактора роста В I типа (TGF-BRI) в прогрессии люминального подтипа рака молочной железы. № 2. С. 27–35.

25. 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. № 3. С. 27–32.

26. Вторушин С.В., Васильченко Д.В., Христенко К.Ю., Крахмаль Н.В., Степанов И.В., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Паталяк С.В. Связь особенностей экспрессии транскрипционного фактора GATA3 с лимфогенным метастазированием при лимфальном раке молочной железы. № 5. С. 42–47.
27. Давыдов Д.Ж., Морозова Е.А., Комарова М.В., Ануфриева Н.В., Завьяловский Г.Б., Манухов И.В., Демидкина Т.В., Трещалина Е.М., Покровский В.С. Использование пиридоксина для повышения противоопухолевой активности метионин-гамма-лиазы на моделях перевиваемых опухолей мышей. № 5. С. 27–35.
28. Жидкова Е.М., Кузин К.А., Тилова Л.Р., Савинкова А.В., Борисова О.И., Лаврова М.Д., Максимова В.П., Кирсанов К.И., Якубовская М.Г., Лесовая Е.А. Сравнительный анализ биологических эффектов селективного агониста глюкокортикоидного рецептора CPDA на клеточные линии рака молочной железы различных молекулярных подтипов. № 6. С. 41–46.
29. Заборовский А.В., Гуревич К.Г. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть I. Однократное введение. № 1. С. 59–65.
30. Заборовский А.В., Гуревич К.Г. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть II. Многократное введение. № 2. С. 36–41.
31. Зуков Р.А., Слепов Е.В., Семёнов Э.В., Куртасова Л.М. Фенотипические особенности клеток осадка мочи больных неинвазивным раком мочевого пузыря. № 3. С. 52–56.
32. Какурина Г.В., Шишкин Д.А., Черемисина О.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. САР1 – сывороточный маркер ранней диагностики рака гортани и гортаноглотки. № 2. С. 56–60.
33. Какурина Г.В., Кульбакин Д.Е., Черемисина О.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Протеинфосфатаза 1В в патогенезе рака гортани и гортаноглотки. № 4. С. 49–53.
34. Кручинина М.В., Прудникова Я.И., Курилович С.А., Громов А.А., Кручинин В.Н., Атучин В.В., Наумова О.В., Спасивцев Е.В., Володин В.А., Пельтек С.Е., Шувалов Г.В., Генералов В.М. Возможности эллипсомерии, РАМАН-спектроскопии, КНИ-нанопроволочного биосенсора в диагностике колоректального рака. № 4. С. 32–41.
35. Лисин В.А. Способы определения относительной биологической эффективности нейтронов в дистанционной нейтронной терапии. № 5. С. 36–41.
36. Литвяков Н.В., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Дерюшева И.В., Казанцева П.В., Митрофанова И.В., Фролова И.Г., Булдаков М.А., Слонимская Е.М., Чойнзонов Е.Л., Кжышковска Ю.Г., Чердынцева Н.В. Экспрессия макрофаг-ассоциированных генов в опухоли молочной железы: связь с опухолевой прогрессией. № 6. С. 47–56.
37. Марковский А.В., Страмбовская Н.Н., Терешков П.П. Молекулярно-генетические и сывороточные маркеры нарушений фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы. № 2. С. 50–55.
38. Рагулин Ю.А., Измestьева О.С., Ваняг В.В., Северская Н.В., Полуэктова М.В., Глeбова С.Е., Ершова И.Л., Дербугов В.Н., Жаворонков Л.П. Реакция эритроидного роста кроветворения на опухолевый рост у больных раком легкого. № 1. С. 53–58.
39. Рябчиков Д.А., Воротников И.К., Козлов Н.А., Чхикавадзе Н.В. Андрогеновые рецепторы, как фактор прогноза в различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы. № 3. С. 40–45.
40. Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Разина Т.Г., Федорова Е.П., Зуева Е.П., Гурьев А.М., Белоусов М.В. Эритропоэз индуцирующая активность полисахаридов TUSSELLA на фоне комбинированного применения цисплатина и этопозиды. № 4. С. 42–48.
41. Степанов И.В., Алтыбаев С.Р., Крахмаль Н.В., Рачковский К.В., Сорокин Д.А., Афанасьев С.Г., Вторушин С.В., Завьялова М.В. Особенности экспрессии EGFR при раке прямой кишки, связь с частотой метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. № 2. С. 42–49.
42. 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 неоваскулогенеза с лимфогенным метастазированием при раке прямой кишки. № 3. С. 46–51.
43. 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. № 3. С. 33–39.
44. Юнусова Н.В., Стахеева М.Н., Афанасьев С.Г., Цыденова А.А., Фролова А.Е., Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Чердынцева Н.В. Функциональная активность натуральных клеток-киллеров в биологических жидкостях у больных колоректальным раком и раком яичников. № 1. С. 45–52.
- ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ
45. Гулидов И.А., Гордон К.Б., Гоголин Д.В., Мардынский Ю.С., Лещина О.Г., Неледов Д.В., Галкин В.Н., Кап-рин А.Д. Повторное облучение интракраниальных опухолей активным сканирующим пучком протонов. № 5. С. 63–70.
46. Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Жеравин А.А., Кудрявцев А.С. Паллиативная помощь при злокачественной дисфагии: ошибки и осложнения. № 1. С. 76–81.
47. Загайнов А.С., Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Зубков Р.А. Результаты комплексного лечения колоректального рака с билатеральным метастатическим поражением печени. № 1. С. 66–70.
48. Ложсков А.А., Важенкин А.В., Шарабура Т.М., Кулаев К.И., Зуйков К.С., Юсупов И.М., Мозерова Е.Я., Давыдова О.Н., Пименова М.М., Сыролева К.Н., Максимовская А.Ю. Результаты сочетанной лучевой терапии рака пищевода с применением брахитерапии высокой мощности. № 1. С. 71–75.
49. Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Фролова И.Г., Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Черемисина О.В., Гольдберг А.В. Радионуклидные методы исследования в диагностике рака гортани и гортаноглотки. № 6. С. 57–66.
50. Модестов А.А., Семёнов Э.В., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Еремина Е.Н., Гаас Е.Н. Новые подходы к организации скрининга злокачественных новообразований кожи. № 2. С. 61–65.
51. Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Пикалова Л.В., Кудяков Л.А. Эпидемиологические аспекты основных локализаций гинекологического рака в Томской области. № 5. С. 48–54.
52. Одинцова И.Н., Черемисина О.В., Писарева Л.Ф., Спивакова И.О., Вусик М.В. Эпидемиология колоректального рака в Томской области. № 4. С. 89–95.
53. Пауль Г.А., Матяш Н.А., Писарева Е.Е., Анисименко М.С., Козяков А.Е., Коваленко С.П. Выявление мутаций, связанных с наследственными формами рака, у родственников больных раком молочной железы. № 4. С. 84–88.
54. Полежаева И.С., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Опыт применения гипотермии волосистой части кожи головы для профилактики алопеции при проведении химиотерапии. № 2. С. 66–70.
55. Пустынский И.Н., Таболинская Т.Д., Ткачев С.И., Алиева С.Б., Азизян Р.И., Кива Е.В., Егорова А.В., Петер-

сон С.Б. Лечение больных с местнораспространенными рецидивами рака кожи лица крио-лучевым методом. № 6. С. 67–72.

56. 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. № 3. С. 67–71.

57. Черниковский И.Л., Алиев И.И., Смирнов А.А., Саванович Н.В., Гаврилюков А.В. Мобилизация селезеночного изгиба при резекциях прямой кишки. № 5. С. 55–62.

ОБЗОРЫ

58. Александров О.А., Рябов А.Б., Пикин О.В. Тимомма (Обзор литературы). № 4. С. 76–83.

59. Боброва О.П., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К., Сычев Д.А. Генетический полиморфизм цитокинов как предиктор фенотипической реализации хронического болевого синдрома в онкологии. № 5. С. 87–94.

60. Боронова Е.А., Жеравин А.А. Иммуноterapia меланомы. № 4. С. 64–75.

61. Бывальцев В.А., Степанов И.А. Применение флуоресцентной навигации с 5-Аминолевулиновой кислотой в хирургии глиобластомы: Мета-Анализ. № 4. С. 54–63.

62. Водолажский Д.И., Кит О.И., Могушкова Х.А., Пушкин А.А., Тимошкина Н.Н. Раковые тестикулярные антигены в иммунотерапии злокачественных опухолей. № 2. С. 71–81.

63. Вторушин С.В., Безгодова Н.В., Плешкунов А.А. Молекулярно-биологические факторы прогноза при раке предстательной железы. № 1. С. 82–90.

64. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Шильникова И.И., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов. № 1. С. 91–97.

65. Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И., Бусько Е.А., Мищенко А.В., Гридасов В.В., Гафтон И.Г., Семилетова Ю.В. Выявление рецидивов сарком мягких тканей конечностей. № 2. С. 82–89.

66. Любченко Л.Н., Филиппова М.Г., Мехтиева Н.И., Шендрикова Т.А., Семьянихина А.В., Снеговой А.В. CYP2D6-генотипирование в оценке эффективности терапии тамоксифеном у больных гормонопозитивным раком молочной железы. № 6. С. 73–85.

67. Носов А.К., Лушина П.А. Анализ заболеваемости и смертности от рака почки в России и Санкт-Петербурге. № 5. С. 95–103.

68. Пирогов С.С., Соколов В.В., Беляков М.М., Каприн А.Д. Ранний рак желудка: современный взгляд на проблему. № 5. С. 71–86.

69. Расулов Р.И., Дворниченко В.В., Муратов А.А. Экстракорпоральные операции на почке в хирургии и онкологии (обзор литературы). № 3. С. 92–98.

70. Рачковский К.В., Вторушин С.В., Степанов И.В., Наумов С.С., Завьялова М.В., Афанасьев С.Г. Роль процессов аутофагии и ангиогенеза при колоректальном раке. № 6. С. 86–92.

71. 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. № 3. С. 79–85.

72. Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Денисов Е.В., Исаева А.В. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей. № 3. С. 65–78.

73. Сулейманов Э.А., Каприн А.Д., Костин А.А., Москвичева Л.И. Современные возможности диагностики и лечения больных злокачественными неорганными забрюшинными опухолями. № 2. С. 90–96.

74. Сураева Ю.Э. Роль МРТ в комплексной лучевой диагностике нарушений проходимости мочеточников у онкологических больных (обзор литературы). № 3. С. 86–91.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

76. Городнова Т.В., Баранов С.Б., Тятков С.А., Шевкунов Л.Н., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Имянитов Е.Н., Берлев И.В. Опыт использования лучевой терапии при BRCA-позитивном раке яичников. № 4. С. 103–107.

77. Григорьевская З.В., Уткина В.Л., Петухова И.Н., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Опыт применения даптомицина в лечении хронического остеомиелита грудины у больной раком молочной железы: клиническое наблюдение. № 2. С. 103–106.

78. Гузь А.О., Захаров А.С., Гарев А.В. Имплантационный метастаз рака гортани после наложения чрезкожной эндоскопической гастростомы. № 3. С. 104–107.

79. Емельянова Г.С., Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Коломейцева А.А., Кузнецова А.А., Кузьминов А.Е., Феденко А.А. Перспективы использования бевацизумаба при НЭО. № 6. С. 100–104.

80. Иванов В.Е., Курильчик А.А., Рагулин Ю.А., Жеравин А.А., Стародубцев А.Л., Зубарев А.Л. Комплексное лечение остесаркомы грудины с замещением сложного дефекта грудной клетки. № 4. С. 96–102.

81. Королева Е.С., Гольдберг В.Е., Алифиров В.М., Симолина Е.И., Попова Н.О., Высоцкая В.В., Белевич Ю.В., Гольдберг А.В., Кравчук Т.Л. Паранеопластическое поражение центральной и периферической нервной системы при раке молочной железы. № 4. С. 108–112.

82. Крылов А.С., Ширяев С.В., Рыжков А.Д., Михайлова Е.В., Гончаров М.О., Севрюков Д.Д. ОФЭКТ/РКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом в мониторинге эстезионейробластомы. № 2. С. 97–100.

83. Левченко Н.Е., Сидоренко Ю.С. Ранний рецидив минимального рака эндометрия (клинический случай). № 5. С. 109–114.

84. Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Шпилева О.В. Возможность повторных оптимальных циторедуктивных операций в комбинированном лечении рака яичников. Клинический случай. № 3. С. 99–103.

85. Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Шпилева О.В. Лапароскопическая передняя эвисцерация малого таза у больной раком шейки матки IVA стадии (клинический случай). № 5. С. 104–108.

86. Ольшанская А.С., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Трунева О.Ю., Козина Е.В., Ланин С.Н., Ильенков С.С., Дыхно Ю.А. Дифференциальная диагностика ретикулярной астроцитарной гамарты с другими новообразованиями сетчатки: клинический случай. № 6. С. ??–??.

87. Субботин А.С., Важенев А.В., Афанасьева Н.Г. ПЭТ-КТ картина диссеминации доброкачественной лейомиомы. № 1. С. 104–108.

88. Тавобили М.М., Карпов А.А., Коржева И.Ю., Паклина О.В., Сетдинова Г.Р., Шабунин А.В., Бедин В.В., Бурдюков М.С. Эндоскопическая резекция соматостатиномы ампулы большого дуоденального сосочка под контролем ультразвукового исследования у больной с наследственным нейрофиброматозом. № 1. С. 98–103.

89. Шефер Н.А., Круглов В.Г., Кондауров А.Г., Ена И.И.
Случай одномоментной операции при лейомиосаркоме забрюшинного пространства и солитарном метастазе в легкое. № 6. С. 105–107.

ЮБИЛЕИ

90. Академику М.И. Давыдову – 70 лет. № 5. С. 115–118.
91. К 70-летию Валерия Павловича Пузырева. № 5. С. 113–114.
92. К 70-летию профессора Л.П. Назаренко № 3. С. 110–111.
93. Член-корреспондент РАН, профессор Г.Ц. Дамбаев (к 75-летию со дня рождения). № 3. С. 104–109.
94. Ю.А. Магарилл (к 70-летию со дня рождения) № 2. С. 107–108.
95. А.Ф. Лазарев (к 70-летию со дня рождения) № 6. С. 108–109.

СПИСОК АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2017 ГОДУ

1. Авдеев С.В. № 6. С. 25–30
2. Агинова В.В. № 5. С. 12–17; № 6. С. 5–10
3. Азизян Р.И. № 6. С. 67–72
4. Аксель Е.М. № 3. С. 5–11
5. Александров О.А. № 4. С. 76–83
6. Алексахина С.Н. № 6. С. 81–40
7. Алексеева Г.Н. № 1. С. 5–13
8. Алиев И.И. № 5. С. 55–62
9. Алиева С.Б. № 6. С. 67–72
10. Алифиров В.М. № 4. С. 108–112
11. Алтыбаев С.Р. № 2. С. 42–49; № 3. С. 46–51
12. Ананина О.А. № 4. С. 5–10
13. Анисименко М.С. № 4. С. 84–88
14. Анисимов В.В. № 3. С. 79–85
15. Антипина С.Л. № 3. С. 19–26
16. Ануфриева Н.В. № 5. С. 27–35
17. Атучин В.В. № 4. С. 32–41
18. Афанасьев С.Г. № 1. С. 45–52; № 2. С. 42–49; № 3. С. 46–51; № 4. С. 26–31; № 6. С. 25–30; № 6. С. 86–92
19. Афанасьева Н.Г. № 1. С. 104–108
20. Бабышкина Н.Н. № 2. С. 27–35
21. Багирова Н.С. № 1. С. 91–97; № 5. С. 12–17; № 6. С. 5–10
22. Баранов С.Б. № 4. С. 103–107
23. Барышев А.Г. № 1. С. 23–31
24. Бедин В.В. № 1. С. 98–103
25. Безгодова Н.В. № 1. С. 82–90; № 3. С. 27–32
26. Белевич Ю.В. № 4. С. 108–112
27. Белоусов М.В. № 4. С. 42–48
28. Беляков М.М. № 5. С. 71–86
29. Берлев И.В. № 4. С. 103–107; № 6. С. 31–40
30. Бобер Е.Е. № 1. С. 32–38
31. Боброва О.П. № 5. С. 87–94
32. Бодня М.В. № 1. С. 23–31
33. Бондарь Л.Н. № 2. С. 20–26; № 3. С. 33–39
34. Борисова О.И. № 6. С. 41–46
35. Борова Е.А. № 4. С. 64–75
36. Бородин М.В. № 6. С. 31–40
37. Булдаков М.А. № 6. С. 47–56
38. Бурдюков М.С. № 1. С. 98–103
39. Бусько Е.А. № 2. С. 82–89
40. Бывальцев В.А. № 3. С. 19–26; № 4. С. 54–63
41. Бычков В.А. № 2. С. 20–26
42. Важенев А.В. № 1. С. 71–75; № 1. С. 104–108; № 2. С. 5–12
43. Валякис Д.А. № 1. С. 23–31
44. Вапняр В.В. № 1. С. 53–58
45. Васильченко Д.В. № 5. С. 42–47
46. Водолажский Д.И. № 2. С. 71–81
47. Волков М.В. № 1. С. 5–13
48. Володин В.А. № 4. С. 32–41
49. Воронников И.К. № 3. С. 40–45
50. Вторушин С.В. № 1. С. 82–90; № 2. С. 27–35; № 2. С. 42–49; № 3. С. 27–32; № 3. С. 46–51; № 4. С. 26–31; № 5. С. 42–47; № 6. С. 86–92
51. Вусик М.В. № 4. С. 89–95
52. Высоцкая В.В. № 4. С. 108–112
53. Гаас Е.Н. № 2. С. 61–65
54. Гаврилюков А.В. № 5. С. 55–62
55. Галкин В.Н. № 5. С. 63–70
56. Гарбуков Е.Ю. № 6. С. 11–17
57. Гарев А.В. № 3. С. 104–107
58. Гафтон Г.И. № 2. С. 82–89; № 3. С. 79–85
59. Гафтон И.Г. № 2. С. 82–89; № 3. С. 79–85
60. Генералов В.М. № 4. С. 32–41
61. Гердт Л.В. № 6. С. 25–30
62. Глебова С.Е. № 1. С. 53–58
63. Гоголин Д.В. № 5. С. 63–70
64. Гольдберг А.В. № 4. С. 108–112; № 6. С. 57–66
65. Гольдберг В.Е. № 2. С. 66–70; № 4. С. 108–112
66. Гончаров М.О. № 2. С. 97–102
67. Горбунова В.А. № 6. С. 100–104
68. Гордон К.Б. № 5. С. 63–70; № 6. С. 18–24
69. Городнова Т.В. № 4. С. 103–107; № 6. С. 31–40
70. Грибова О.В. № 1. С. 32–38
71. Григорьева Т.Г. № 6. С. 31–40
72. Григорьевская З.В. № 1. С. 91–97; № 2. С. 103–106; № 5. С. 12–17; № 6. С. 5–10
73. Григорьевский Е.Д. № 1. С. 91–97; № 2. С. 103–106
74. Гридасов В.В. № 2. С. 82–89
75. Громов А.А. № 4. С. 32–41
76. Гузь А.О. № 2. С. 5–12; № 3. С. 104–107
77. Гулидов И.А. № 5. С. 63–70; № 6. С. 18–24
78. Гуревич К.Г. № 1. С. 59–65; № 2. С. 36–41
79. Гурина Л.И. № 1. С. 5–13
80. Гурьев А.М. № 4. С. 42–48
81. Давыдов Д.Ж. № 5. С. 27–35
82. Давыдова О.Н. № 1. С. 71–75; № 2. С. 5–12
83. Дворниченко В.В. № 1. С. 66–70; № 3. С. 92–98
84. Демидкина Т.В. № 5. С. 27–35
85. Денисов Е.В. № 3. С. 65–78
86. Дербуггов В.Н. № 1. С. 53–58
87. Дерюшева И.В. № 6. С. 47–56
88. Дмитренко Д.В. № 6. С. 93–99
89. Дмитриева А.И. № 6. С. 5–10
90. Дмитриева Н.В. № 1. С. 91–97; № 2. С. 103–106; № 5. С. 12–17; № 6. С. 5–10
91. Дорошенко А.В. № 3. С. 33–39; № 6. С. 10–17
92. Дробязгин Е.А. № 1. С. 76–81
93. Дронова Т.А. № 2. С. 27–35
94. Дыхно Ю.А. № 6. С. 93–99
95. Дьякова С.А. № 6. С. 5–10
96. Егорова А.В. № 6. С. 67–72
97. Емельянова Г.С. № 6. С. 100–104
98. Ена И.И. № 6. С. 105–107
99. Еременко А.В. № 1. С. 39–44
100. Еремина Е.Н. № 2. С. 61–65
101. Ершова И.Л. № 1. С. 53–58
102. Жаворонков Л.П. № 1. С. 53–58
103. Жеравин А.А. № 1. С. 76–81; № 4. С. 64–75; № 4. С. 96–102
104. Жидкова Е.М. № 6. С. 41–46
105. Жуйкова Л.Д. № 4. С. 5–10
106. Жук Е.Г. № 1. С. 14–22
107. Заборовский А.В. № 1. С. 59–65; № 2. С. 36–41
108. Завигельский Г.Б. № 5. С. 27–35
109. Завьялова М.В. № 2. С. 27–35; № 2. С. 42–49; № 3. С. 27–32; № 3. С. 46–51; № 4. С. 26–31; № 5. С. 42–47; № 6. С. 86–92
110. Загайнов А.С. № 1. С. 66–70
111. Захаров А.С. № 2. С. 5–12; № 3. С. 104–107
112. Збицкая М.А. № 2. С. 5–12
113. Зелчан Р.В. № 6. С. 57–66
114. Зиновьев Г.В. № 2. С. 82–89
115. Зубарев А.Л. № 4. С. 96–102
116. Зубков Р.А. № 1. С. 66–70
117. Зуева Е.П. № 4. С. 42–48
118. Зуйков К.С. № 1. С. 71–75
119. Зуков Р.А. № 2. С. 61–65; № 3. С. 52–56
120. Зырянов С.К. № 5. С. 87–94
121. Ибрагимова М.К. № 6. С. 47–56
122. Иванов В.Е. № 4. С. 96–102
123. Иванцов А.О. № 6. С. 31–40
124. Иевлева А.Г. № 6. С. 31–40
125. Измайлов Т.Р. № 4. С. 11–18
126. Измestьева О.С. № 1. С. 53–58
127. Ильенков С.С. № 6. С. 93–99
128. Имянитов Е.Н. № 4. С. 103–107; № 6. С. 31–40

129. Исаева А.В. № 3. С. 65–78
130. Казанцева П.В. № 6. С. 47–56
131. Какурина Г.В. № 2. С. 56–60; № 4. С. 49–53
132. Калинин Т.А. № 6. С. 5–10
133. Каприн А.Д. № 2. С. 90–96; № 5. С. 63–70; № 5. С. 71–86
134. Карпов А.А. № 1. С. 99–103
135. Кжышковска Ю.Г. № 6. С. 47–56
136. Кива Е.В. № 6. С. 67–72
137. Кикун П.Ф. № 1. С. 5–13
138. Кирсанов К.И. № 6. С. 41–46
139. Кит О.И. № 2. С. 71–81
140. Кичигин А.И. № 3. С. 19–26
141. Ключникова И.А. № 5. С. 12–17; № 6. С. 5–10
142. Коваленко С.П. № 4. С. 84–88
143. Козина Е.В. № 6. С. 93–99
144. Козлов Н.А. № 3. С. 40–45
145. Козяков А.Е. № 4. С. 84–88
146. Кокорина Ю.Л. № 6. С. 11–17
147. Коломейцева А.А. № 6. С. 100–104
148. Коломиец Л.А. № 1. С. 45–52; № 3. С. 99–103; № 5. С. 104–108
149. Комарова М.В. № 5. С. 27–35
150. Кондакова И.В. № 2. С. 56–60; № 3. С. 33–39; № 4. С. 49–53
151. Кондауров А.Г. № 6. С. 105–107
152. Коржева И.Ю. № 1. С. 98–103
153. Коробкова Т.Н. № 3. С. 12–18
154. Королева Е.С. № 4. С. 108–112
155. Косенко И.А. № 1. С. 5–13
156. Костин А.А. № 2. С. 90–96
157. Косых Н.Э. № 1. С. 39–44
158. Котив Х.Б. № 4. С. 103–107; № 6. С. 31–40
159. Кошель А.П. № 4. С. 26–31
160. Кравчук Т.Л. № 4. С. 108–112
161. Крахмаль Н.В. № 2. С. 27–35; № 2. С. 42–49; № 3. С. 46–51; № 4. С. 26–31; № 5. С. 42–47
162. Круглов В.Г. № 6. С. 105–107
163. Кручинин В.Н. № 4. С. 32–41
164. Кручинина М.В. № 4. С. 32–41
165. Крылов А.С. № 2. С. 97–102
166. Кряжева В.С. № 3. С. 57–64
167. Кудрявцев А.С. № 1. С. 76–81
168. Кудяков Л.А. № 5. С. 48–54
169. Кузин К.А. № 6. С. 41–46
170. Кузнецов В.В. № 3. С. 57–64
171. Кузнецова А.А. № 6. С. 100–104
172. Кузьминов А.Е. № 6. С. 100–104
173. Кулаев К.И. № 1. С. 71–75
174. Кульбакин Д.Е. № 4. С. 49–53
175. Курилович С.А. № 4. С. 32–41
176. Курильчик А.А. № 4. С. 96–102
177. Куртасова Л.М. № 3. С. 52–56
178. Лаврова М.Д. № 6. С. 41–46
179. Ланин С.Н. № 6. С. 93–99
180. Левченко Н.Е. № 5. С. 109–114
181. Лепилина О.Г. № 5. С. 63–70
182. Лесовая Е.А. № 6. С. 41–46
183. Лисин В.А. № 5. С. 36–41; № 6. С. 11–17
184. Лисянская А.С. № 6. С. 31–40
185. Литвяков Н.В. № 6. С. 11–17; № 6. С. 47–56
186. Лищенко А.Н. № 1. С. 23–31
187. Ложков А.А. № 1. С. 71–75; № 2. С. 5–12
188. Лопатина К.А. № 4. С. 42–48
189. Лушина П.А. № 5. С. 95–103
190. Лысенко О.В. № 3. С. 12–18
191. Любченко Л.Н. № 6. С. 73–85
192. Ляхова Н.П. № 3. С. 12–18
193. Максимов М.О. № 2. С. 13–19; № 5. С. 5–11
194. Максимова В.П. № 6. С. 41–46
195. Максимовская А.Ю. № 1. С. 71–75
196. Манихас Г.М. № 6. С. 31–40
197. Манухов И.В. № 5. С. 27–35
198. Маргарян А.Г. № 3. С. 57–64
199. Мардынский Ю.С. № 5. С. 63–70
200. Марковский А.В. № 2. С. 50–55
201. Матяш Н.А. № 4. С. 84–88
202. Медведева А.А. № 6. С. 57–66
203. Мехтиева Н.И. № 6. С. 73–85
204. Миллер С.В. № 2. С. 13–19
205. Милоков С.М. № 4. С. 11–18
206. Митрофанова И.В. № 6. С. 41–56
207. Михайлова Е.В. № 2. С. 97–102
208. Михайлюк Г.И. № 6. С. 31–40
209. Михеева О.Н. № 6. С. 31–40
210. Мищенко А.В. № 2. С. 82–89
211. Могушкова Х.А. № 2. С. 71–81
212. Модестов А.А. № 2. С. 61–65
213. Мозерова Е.Я. № 1. С. 71–75
214. Молчанов С.В. № 1. С. 45–52; № 3. С. 99–103; № 5. С. 104–108
215. Морева В.Г. № 1. С. 5–13
216. Морозова Е.А. № 5. С. 27–35
217. Москвичева Л.И. № 2. С. 90–96
218. Муратов А.А. № 3. С. 92–98
219. Мусаева З.Р.-Б. № 3. С. 57–64
220. Мяснянкин М.Ю. № 3. С. 79–85
221. Наумов С.С. № 6. С. 85–92
222. Наумова О.В. № 4. С. 32–41
223. Неледов Д.В. № 5. С. 63–70
224. Новиков В.А. № 1. С. 32–38
225. Носов А.К. № 5. С. 95–103
226. Одинцова И.Н. № 3. С. 12–18; № 4. С. 89–95; № 5. С. 48–54
227. Ольшанская А.С. № 6. С. 93–99
228. Орел Н.Ф. № 6. С. 100–104
229. Паклина О.В. № 1. С. 98–103
230. Панышин Г.А. № 4. С. 11–18
231. Паталяк С.В.Р. № 2. С. 27–35; № 5. С. 42–47
232. Пауль Г.А. № 4. С. 84–88
233. Пельтек С.Е. № 4. С. 32–41
234. Перельмутер В.М. № 2. С. 20–26; № 3. С. 65–78
235. Петерсон С.Б. № 6. С. 67–72
236. Петрова М.М. № 5. С. 87–94
237. Петросян А.П. № 5. С. 18–26
238. Петухова И.Н. № 1. С. 91–97; № 2. С. 103–106; № 5. С. 12–17; № 6. С. 5–10
239. Пикалова Л.В. № 4. С. 5–10; № 5. С. 48–54
240. Пикин О.В. № 4. С. 76–83
241. Пименова М.М. № 1. С. 71–75; № 2. С. 5–12
242. Пирогов С.С. № 5. С. 71–86
243. Писарева Е.Е. № 4. С. 84–88
244. Писарева Л.Ф. № 3. С. 12–18; № 4. С. 89–95; № 5. С. 48–54
245. Плавинский С.Л. № 4. С. 19–25
246. Плешкунов А.А. № 1. С. 82–90
247. Покровский В.С. № 5. С. 27–35
248. Полежаева И.С. № 2. С. 66–70
249. Полищук Т.В. № 4. С. 5–10
250. Полуэктова М.В. № 1. С. 53–58
251. Попов А.Ю. № 1. С. 23–31
252. Попова Н.О. № 2. С. 66–70; № 4. С. 108–112
253. Порханов В.А. № 1. С. 23–31
254. Прудникова Я.И. № 4. С. 32–41
255. Пустынский И.Н. № 6. С. 67–72
256. Пушков А.А. № 2. С. 71–81
257. Рагулин Ю.А. № 1. С. 53–58; № 4. С. 96–102; № 5. С. 18–26
258. Раджапова М.У. № 6. С. 18–24
259. Разина Т.Г. № 4. С. 42–48
260. Ракина Ю.Ю. № 4. С. 26–31
261. Расулов Р.И. № 1. С. 66–70; № 3. С. 92–98
262. Рачковский К.В. № 2. С. 42–49; № 3. С. 46–51; № 6. С. 86–92
263. Рзаева В.Ш. № 3. С. 79–85
264. Родионов Е.О. № 2. С. 13–19; № 5. С. 5–11
265. Роман Л.Д. № 6. С. 31–40
266. Рыжков А.Д. № 2. С. 97–102
267. Рябов А.Б. № 4. С. 76–83
268. Рябова А.И. № 1. С. 32–38
269. Рябчиков Д.А. № 3. С. 40–45
270. Саванович Н.В. № 5. С. 55–62
271. Савельева О.Е. № 3. С. 65–78
272. Савин С.З. № 1. С. 39–44

2731. Савинкова А.В. № 6. С. 31–40
 274. Саломатов Р.П. № 6. С. 31–40
 275. Сафонова Е.А. № 4. С. 42–48
 276. Северская Н.В. № 1. С. 53–58
 277. Севрюков Д.Д. № 2. С. 97–102
 278. Севрюков Ф.Е. № 6. С. 18–24
 279. Семенов А.В. № 6. С. 18–24
 280. Семёнов Э.В. № 2. С. 61–65; № 3. С. 52–56
 281. Семилетова Ю.В. № 2. С. 82–89; № 3. С. 79–85
 282. Семьянихина А.В. № 6. С. 73–84
 283. Сетдикова Г.Р. № 1. С. 98–103
 284. Сидоренко Ю.С. № 5. С. 109–114
 285. Силантьева Н.К. № 2. С. 18–26
 286. Симолина Е.И. № 4. С. 108–112
 287. Синилкин И.Г. № 6. С. 57–66
 288. Слепов Е.В. № 2. С. 61–65; № 3. С. 52–56
 289. Слонимская Е.М. № 2. С. 27–35; № 3. С. 33–39; № 5. С. 42–47; № 6. № 6. С. 11–17
 290. Смирнов А.А. № 5. С. 55–62
 291. Снеговой А.В. № 6. С. 73–85
 292. Соколенко А.П. № 4. С. 103–107; № 6. С. 31–40
 293. Соколов В.В. № 5. С. 71–86
 294. Солодкий В.А. № 4. С. 11–18
 295. Сорокин Д.А. № 2. С. 42–49; № 3. С. 46–51
 296. Спесивцев Е.В. № 4. С. 32–41
 297. Спивакова И.О. № 3. С. 12–18; № 4. С. 89–95
 298. Стародубцев А.Л. № 4. С. 96–102
 299. Старцева Ж.А. № 1. С. 32–38; № 2. С. 66–70; № 6. С. 11–17
 300. Стахеева М.Н. № 1. С. 45–52
 301. Степанов И.А. № 3. С. 19–26; № 4. С. 54–63
 302. Степанов И.В. № 2. С. 42–49; № 3. С. 46–51; № 5. С. 42–47; № 6. С. 86–92
 303. Страмбовская Н.Н. № 2. С. 50–55
 304. Стрижаков Г.Н. № 2. С. 13–19; № 5. С. 5–11
 305. Субботин А.С. № 1. С. 104–108
 306. Сулейманов Э.А. № 2. С. 90–96
 307. Сураева Ю.Э. № 3. С. 86–91
 308. Сыролева К.Н. № 1. С. 71–75
 309. Сычев Д.А. № 5. С. 87–94
 310. Таболинская Л.Д. № 6. С. 67–72
 311. Тавобилов М.М. № 1. С. 98–103
 312. Тарабановская Н.А. № 6. С. 11–17
 313. Таширева Л.А. № 3. С. 65–78
 314. Терешков П.П. № 2. С. 50–55
 315. Терещенко И.В. № 1. С. 91–97; № 2. С. 103–106; № 5. С. 12–17; № 6. С. 5–10
 316. Тилова Л.Р. № 6. С. 31–40
 317. Тимошкина Н.Н. № 2. С. 71–81
 318. Ткачев С.И. № 6. С. 67–72
 319. Трещалина Е.М. № 5. С. 27–35
 320. Трунева О.Ю. № 6. С. 93–99
 321. Тузиков С.А. № 2. С. 13–19; № 5. С. 5–11
 322. Тягьков С.А. № 4. С. 103–107
 323. Усачев В.С. № 5. С. 18–26
 324. Усачева А.Ю. № 5. С. 18–26
 325. Уткина В.Л. № 2. С. 103–106
 326. Фальтин В.В. № 6. С. 25–30
 327. Феденко А.А. № 6. С. 100–104
 328. Федорова Е.П. № 4. С. 42–48
 329. Филиппова М.Г. № 6. С. 73–85
 330. Фролова А.Е. № 1. С. 45–52
 331. Фролова И.Г. № 6. С. 36–47; № 6. С. 57–66
 332. Харченко Н.В. № 4. С. 11–18
 333. Хачатурян Н.В. № 1. С. 23–31
 334. Христенко К.Ю. № 5. С. 42–47
 335. Цаллагова З.С. № 4. С. 11–18
 336. Цыганов М.М. № 2. С. 27–35; № 6. С. 47–56
 337. Цыденнова А.А. № 1. С. 45–52
 338. Чекалова М.А. № 3. С. 57–64
 339. Чердынцева Н.В. № 1. С. 45–52; № 2. С. 27–35; № 6. С. 47–56
 340. Черемисина О.В. № 2. С. 56–60; № 4. С. 49–53; № 4. С. 89–95; № 6. С. 57–66
 341. Черниковский И.Л. № 5. С. 55–62
 342. Чернов В.И. № 6. С. 57–66
 343. Чижевская С.Ю. № 6. С. 57–66
 344. Чикинцев Ю.В. № 1. С. 76–81
 345. Чойнзонов Е.Л. № 1. С. 32–38; № 2. С. 20–26; № 2. С. 56–60; № 4. С. 5–10; № 4. С. 49–53; № 6. С. 47–56; № 6. С. 57–66
 346. Чхиквадзе Н.В. № 3. С. 40–45
 347. Шабалкин П.И. № 4. С. 19–25
 348. Шабунин А.В. № 1. С. 98–103
 349. Шалыгина К.В. № 6. С. 25–30
 350. Шарабуря Т.М. № 1. С. 71–75; № 2. С. 5–12
 351. Шашова Е.Е. № 3. С. 33–39
 352. Шевкунов Л.Н. № 4. С. 103–107
 353. Шевладзе З.Н. № 5. С. 18–26
 354. Шелехов А.В. № 1. С. 66–70
 355. Шендрикова Т.А. № 6. С. 73–85
 356. Шефер Н.А. № 6. С. 105–107
 357. Шильникова И.И. № 1. С. 91–97
 358. Ширяев С.В. № 2. С. 97–102
 359. Шишкин Д.А. № 2. С. 56–60
 360. Шнайдер Н.А. № 5. С. 87–94; № 6. С. 93–99
 361. Шпилева О.В. № 3. С. 99–103; № 5. С. 104–108
 362. Шувалов Г.В. № 4. С. 32–41
 363. Шушания М.С. № 6. С. 31–40
 364. Юдин С.В. № 1. С. 5–13
 365. Юнусова Н.В. № 1. С. 45–52
 366. Юсупов И.М. № 1. С. 71–75
 367. Якубовская М.Г. № 6. С. 41–46